ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eperzan 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna rilascia 30 mg di albiglutide per 0,5 ml dopo ricostituzione.

Albiglutide è una proteina costituita dalla fusione di due copie di una sequenza di 30 amminoacidi di glucagone-like peptide 1 umano geneticamente modificato, legato in serie all'albumina umana.

Albiglutide è prodotta da cellule di *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Polvere: liofilizzata di colore da bianco a giallo.

Solvente: soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eperzan è indicato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti per migliorare il controllo glicemico in:

<u>Monoterapia</u>
Quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato per controindicazioni o intolleranza.

<u>Terapia di associazione</u>
In associazione con altri prodotti ipoglicemizzanti, tra cui l'insulina basale, quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>
La dose raccomandata di Eperzan è di 30 mg alla settimana, somministrati per via sottocutanea.

La dose può aumentare fino a 50 mg una volta alla settimana sulla base della risposta glicemica individuale.

Quando viene aggiunto Eperzan alla terapia esistente con metformina, non è necessario alcun aggiustamento della dose di metformina. Può essere necessario ridurre la dose di secretagoghi dell'insulina (come le

sulfaniluree) somministrati in concomitanza o l'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia all'inizio della terapia con Eperzan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'uso di Eperzan non richiede un auto-controllo specifico della glicemia. Tuttavia, se usato in associazione con una sulfanilurea o insulina basale, l'auto-controllo della glicemia può diventare necessario per aggiustare la dose di sulfanilurea o di insulina basale.

Eperzan può essere somministrato in ogni momento del giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Eperzan deve essere somministrato una volta alla settimana, lo stesso giorno ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, tenendo presente che l'ultima dose sia stata assunta almeno 4 giorni prima.

Se una dose viene dimenticata, è necessario somministrarla appena possibile entro 3 giorni dopo la dose dimenticata. Successivamente, i pazienti possono riprendere la somministrazione nel loro giorno abituale di somministrazione. Se i pazienti si accorgono della dimenticanza oltre 3 giorni dalla data di somministrazione abituale, devono aspettare e somministrare la loro dose settimanale regolarmente programmata.

Popolazione anziana (≥65 anni)
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età. L'esperienza clinica in pazienti ≥75 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve e moderata (eGFR da 60 a 89 e da 30 a 59 ml/min/1,73m^2, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).
L'esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (<30 ml/min/1,73m^2) o in dialisi è limitata e quindi Eperzan non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica. Non ci sono studi in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Eperzan nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Eperzan si autosomministra per via sottocutanea nell'addome, coscia, o parte superiore del braccio.

Non deve essere somministrato per via endovenosa o per via intramuscolare.

Ogni iniettore a penna deve essere utilizzato da una sola persona ed una sola volta.

La polvere liofilizzata contenuta nella penna deve essere ricostituita prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla ricostituzione di Eperzan prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni per l'uso incluse nel Foglio Illustrativo.

Quando si usa Eperzan ed insulina, ogni medicinale deve essere somministrato con iniezioni separate.
Non mescolare mai i due medicinali. E' accettabile iniettare Eperzan e insulina nella stessa regione del corpo ma le iniezioni non devono essere adiacenti l'una all'altra.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non c'è esperienza con Eperzan in pazienti con diabete mellito tipo 1 e non deve essere usato in questi pazienti. Eperzan non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta
L'uso di agonisti dei recettori GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. In studi clinici, è stata riportata pancreatite acuta in associazione con Eperzan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se c'è un sospetto di pancreatite, Eperzan deve essere sospeso, se la pancreatite viene confermata, Eperzan non deve essere ripreso. E' necessario prestare cautela con pazienti con storia di pancreatite.

Ipoglicemia
Il rischio di ipoglicemia aumenta quando Eperzan è utilizzato in associazione con secretagoghi dell'insulina (come la sulfanilurea) o con l'insulina. Quindi, i pazienti potrebbero richiedere una dose più bassa di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8).

Malattie gastrointestinali gravi
L'uso di agonisti dei recettori GLP-1 può essere associato a effetti indesiderati gastrointestinali. Eperzan non è stato studiato in pazienti con malattie gastrointestinali gravi, inclusa gastroparesi grave, l'uso non è quindi raccomandato in questi pazienti.

Insufficienza renale
Pazienti con insufficienza renale grave che assumono Eperzan hanno sperimentato una più alta frequenza di diarrea, nausea, e vomito rispetto ai pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Questi tipi di eventi gastrointestinali possono portare a disidratazione, e peggiorare la funzione renale.

Interruzione del trattamento
Dopo interruzione, l'effetto di Eperzan può continuare a causa del lento calo del livello di albiglutide nel plasma nel corso di circa 3 o 4 settimane. Deve essere presa in considerazione la scelta di altri farmaci e valutata la dose in maniera appropriata, perché l'effetto indesiderato può continuare e l'efficacia può, almeno parzialmente persistere, fino a quando il livello di albiglutide è sceso.

Popolazioni non studiate
Non c'è esperienza in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV.
Eperzan non è stato studiato in associazione con insulina prandiale, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), o inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2).

C'è limitata esperienza di albiglutide in associazione solo con tiazolidinedioni, sulfanilurea+ tiazolidinedioni, e metformina + sulfanilurea + tiazolidinedioni.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml per dose, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Albiglutide ritarda lo svuotamento gastrico, e ha un potenziale impatto sull'assorbimento di medicinali somministrati contemporaneamente. A seguito di somministrazione di 100 mg di albiglutide in soggetti sani, con singola dose, è stato riscontrato un rallentamento dello svuotamento gastrico che riguarda sia i solidi che i liquidi comparato con placebo (vedere paragrafo 5.1). E' necessario usare cautela nei pazienti che assumono medicinali con un indice terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico.

Acarbosio
Acarbosio è controindicato nei pazienti con ostruzione intestinale. Si consiglia cautela se usato in concomitanza con albiglutide (vedere paragrafo 4.8).

Simvastatina
Una singola dose di simvastatina (80 mg) è stata somministrata con albiglutide allo steady-state (50 mg alla settimana). L'AUC di simvastatina si è ridotta del 40% e la Cmax di simvastatina è aumentata del 18%. L'AUC di simvastatina acida è aumentata del 36% e la Cmax è aumentata di circa il 100%. È stata osservata una diminuzione del tempo di emivita di simvastatina e simvastatina acida da ~ 7 ore a 3,5 ore. Albiglutide non ha mostrato alcun impatto sulla sicurezza di simvastatina negli studi clinici.

Digossina
Albiglutide non ha alterato significativamente la farmacocinetica di una singola dose di digossina (0,5 mg) quando co-somministrata con albiglutide allo steady-state (50 mg/settimana).

Warfarin
Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica degli enantiomeri R e S di warfarin quando è stata somministrata una singola dose di warfarin racemico (25 mg) con albiglutide allo steady-state (50 mg/settimana). Inoltre, albiglutide non ha alterato significativamente gli effetti farmacodinamici di warfarin misurati dal rapporto internazionale normalizzato.

Contraccettivi orali
Albiglutide (50 mg a settimana allo steady-state) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica allo steady-state di un contraccettivo orale combinato contenente 0,5 mg di noretindrone ed etinilestradiolo 0,035 mg. Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sull'ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante, o progesterone quando sono stati somministrati albiglutide in associazione con contraccettivi orali combinati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono o sono in numero molto limitato i dati riguardanti l'uso di Eperzan in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Eperzan non deve essere usato durante la gravidanza, e non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Eperzan deve essere interrotto almeno 1 mese prima di pianificare una gravidanza a causa del lungo periodo di eliminazione di albiglutide.

Allattamento
Non esistono dati adeguati a supporto dell'uso di Eperzan durante l'allattamento nella specie umana. Non è noto se albiglutide è escreta nel latte materno. Considerato che albiglutide è un agente terapeutico costituito da una proteina, è probabile che sia presente nel latte umano. Sulla base delle considerazioni sul rapporto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e della terapia per la madre, si dovrà valutare se interrompere l'allattamento o la terapia. Nei topi trattati con albiglutide, durante la gestazione e l'allattamento, è stata osservata una diminuzione del peso corporeo nella prole (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità
Non ci sono dati sugli effetti di Eperzan sulla fertilità umana. Studi nei topi hanno mostrato un ridotto ciclismo estrale a dosi tossiche per la madre, ma non hanno indicato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando Eperzan è usato in associazione con secretagoghi dell'insulina (come con sulfanilurea) o insulina, bisogna

avvisare i pazienti ad evitare situazioni di ipoglicemia durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Più di 2300 pazienti hanno ricevuto Eperzan in 8 studi condotti verso placebo o farmaco attivo.

Terapie di base in questi studi hanno incluso la dieta e l'esercizio fisico, metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, insulina glargine, o una associazione di farmaci anti-diabetici.

Il range di durata degli studi va da 32 settimane a 3 anni. Le categorie di frequenza sotto elencate riflettono i dati combinati di 2 dosi di Eperzan, 30 mg o 50 mg settimanali per via sottocutanea.

L'effetto indesiderato più grave osservato negli studi clinici è stata la pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati più frequenti durante gli studi clinici che si sono verificati in ≥5% di pazienti riceventi Eperzan sono stati diarrea, nausea, reazione nella sede di iniezione incluso eruzione cutanea, eritema, o prurito al sito di iniezione.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
La tabella presenta le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Eperzan rispetto ai pazienti trattati con tutti i comparatori. Le reazioni avverse riportate nel gruppo placebo e esposto al controllo attivo in studi di fase III per l'intero periodo di trattamento sono presentate nella tabella 1.

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (da 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100) e non nota (non stimabile dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Effetti indesiderati da studi di Fase III durante tutto il periodo di trattamento

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**
Infezioni e Infestazioni		Polmonite	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando Eperzan è usato in associazione con insulina o sulfanilurea)	Ipoglicemia (quando Eperzan è usato in monoterapia o in associazione con metformina o pioglitazone)	
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale/flutter	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea	Vomito, costipazione, dispepsia, reflusso gastroesofageo	Pancreatite, ostruzione intestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione		

Descrizione degli effetti indesiderati selezionati:

Pancreatite
L'incidenza delle pancreatiti (giudicate come probabilmente associate alla terapia) negli studi clinici sono di 0,3% per Eperzan verso 0% per il placebo e 0,1% per i comparatori (per esempio liraglutide, pioglitazone, glimepiride, sitagliptin, e insulina glargina) con o senza terapia antidiabetica addizionale di fondo (es. metformina).

Eventi gastrointestinali
Si sono verificati eventi gastrointestinali con una frequenza più alta per Eperzan rispetto al placebo (38% contro 32%). Diarrea (13% contro 9%), nausea (12% contro 11%), vomito (5% contro 4%) e costipazione (5% contro 4%) sono stati i più frequentemente riportati, e la maggior parte degli eventi si sono verificati durante i primi 6 mesi.

Si sono verificati con Eperzan eventi gastrointestinali più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m^2) che in quelli con insufficienza renale lieve o con funzione renale normale.

Reazioni al sito di iniezione
Si sono verificate reazioni al sito di iniezione (in genere compresi rash, eritema, prurito al sito di iniezione) nel 15% dei pazienti trattati con Eperzan rispetto al 7% trattati con tutti i comparatori, e ha portato alla sospensione del trattamento nel 2% di tutti i pazienti trattati con Eperzan. In generale, le reazioni al sito di iniezione sono state di lieve intensità e non hanno richiesto trattamento.

Immunogenicità
La percentuale di pazienti che hanno sviluppato anticorpi all'albiglutide durante il trattamento era del 4% (128/2934). Nessuno di questi anticorpi ha mostrato di neutralizzare l'attività di albiglutide in un test in vitro e la formazione degli anticorpi era generalmente transitoria e non è stata associata ad una riduzione dell'efficacia (HbA1c e FPG). Sebbene la maggior parte dei pazienti con reazioni al sito di iniezione sono risultati anticorpo negativo (~ 85%), reazioni al sito di iniezione sono state riportate più frequentemente per gli anticorpi positivi (41%, n = 116) rispetto ai pazienti anticorpi negativi (14%, n = 1.927). Questi eventi sono stati prevalentemente lievi e non hanno portato all'interruzione del trattamento. In caso contrario, la tipologia degli eventi avversi è stata generalmente simile per i pazienti con anticorpi positivi e negativi.

Ipoglicemia
L'ipoglicemia grave, evento che richiede l'assistenza di un'altra persona per il trattamento, si è verificata non comunemente: 0,3% tra i pazienti riceventi Eperzan e 0,4% tra i pazienti riceventi un comparatore. La maggior parte dei pazienti con ipoglicemia grave era in trattamento, negli studi clinici, con sulfanilurea o insulina e nessuno ha richiesto l'ospedalizzazione o sospensione del trattamento.

Quando Eperzan è stato usato in monoterapia, l'incidenza dell'ipoglicemia sintomatica (<3,9 mmol/L) è stata simile sia con Eperzan 30 mg (2%), che con Eperzan 50 mg (1%) e placebo (3%).

Il numero di ipoglicemia sintomatica era più alto per Eperzan quando utilizzato in associazione con una sulfanilurea (dal 15 al 22%) o con insulina (dal18%) in confronto alle associazioni che non includevano una sulfanilurea o insulina (dall'1% al 4%). Tra i pazienti randomizzati ad altri comparatori, l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è stata dal 7% al 33% se utilizzato con una sulfanilurea o insulina e dal 2% al 4% in associazioni senza questi medicinali.

Polmonite
E' è stata osservata polmonite nel 2% dei pazienti riceventi Eperzan comparata allo 0,8% dei pazienti trattati con tutti gli altri comparatori. Per Eperzan, questi sono stati singoli episodi di polmonite in pazienti che hanno partecipato a studi da 32 settimane fino a 3 anni di osservazione.

Fibrillazione atriale/flutter
Fibrillazione atriale/flutter si è verificata nell'1% dei pazienti riceventi Eperzan e nello 0,5% dei pazienti trattati con tutti gli altri comparatori. In entrambi i gruppi con Eperzan o comparatori, i pazienti con eventi erano generalmente di sesso maschile, anziani, o con precedente insufficienza renale.

Frequenza cardiaca
Negli studi di fase III in pazienti affetti da diabete di tipo 2, piccoli aumenti della frequenza cardiaca (1-2 bpm) sono stati osservati con albiglutide. In uno studio del QT in soggetti sani, è stato osservato un incremento della frequenza cardiaca (6-8 bpm) dopo somministrazioni ripetute di albiglutide 50 mg rispetto ai valori basali.

Sospensione del trattamento
Negli studi clinici di almeno 2 anni di durata, l'8% dei soggetti nel gruppo di trattamento con Eperzan ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso rispetto al 6% nel gruppo dei comparatori. Gli eventi più comuni che hanno portato alla sospensione di Eperzan sono stati reazioni al sito di iniezione e al tratto GI, in meno del 2% dei casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici dei pazienti con diabete tipo 2, la dose più alta somministrata di Eperzan è stata di 100 mg per via sottocutanea ogni quattro settimane per 12 settimane. Questa dose è stata associata ad un aumento della frequenza di nausea, vomito e mal di testa.

Non esiste uno specifico antidoto per un sovradosaggio di Eperzan. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere istituito un appropriato trattamento clinico, in funzione dello stato di salute del paziente. Sintomi anticipatori di sovradosaggio possono essere nausea grave, vomito e mal di testa. Può essere necessario un periodo prolungato di osservazione e un trattamento dei sintomi, prendendo in considerazione la possibilità di somministrare mezza dose di albiglutide (5 giorni).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete. Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX13

Meccanismo d'azione
Albiglutide è un agonista del recettore peptide glucagone-simile (GLP) -1 e aumenta la secrezione di insulina glucosio-dipendente. Albiglutide rallenta anche lo svuotamento gastrico.

Effetti farmacodinamici

Controllo del glucosio
Eperzan abbassa la glicemia a digiuno e riduce escursioni glicemiche post-prandiali. La maggioranza della riduzione del glucosio plasmatico a digiuno si verifica dopo una singola dose, coerente con il profilo farmacocinetico di albiglutide.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che avevano ricevuto 2 dosi di albiglutide 32 mg (al giorno 1 e al giorno 8), è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del glucosio postprandiale (24%) $AUC_{(0,5\text{-}4,5\ h)}$ rispetto al placebo dopo un colazione standard al giorno 9.

Una dose singola di 50 mg di albiglutide non peggiora la risposta ipoglicemica di glucagone, epinefrina, norepinefrina, cortisolo, e ormone della crescita.

Motilità gastrica
Quando Eperzan 100 mg è stato somministrato in dose singola in soggetti sani, ha rallentato lo svuotamento gastrico di solidi e liquidi rispetto al placebo. Per i solidi, lo svuotamento gastrico t1 / 2 è aumentato da 1,14 ore a 2,23 h (p = 0,0112). Per i liquidi, lo svuotamento gastrico t1 / 2 è aumentato da 0,28 h a 0,69 h (p = 0,0018).

Efficacia e sicurezza clinica
Un totale di 2365 pazienti con diabete di tipo 2 è stato trattato con Eperzan e 2530 hanno ricevuto altri farmaci in 8 studi clinici di fase III controllati verso placebo o farmaco attivo. Gli studi hanno valutato l'uso di Eperzan 30 mg e 50 mg una volta alla settimana, consentendo la titolazione opzionale di Eperzan da 30 mg a 50 mg una volta alla settimana in 5 degli 8 studi. I soggetti di tutti i gruppi degli 8 studi clinici erano così distribuiti, il 19% dei pazienti (n = 937) di 65 anni di età, 2% (n = 112) di 75 anni di età e anziani, 52% erano di sesso maschile, con un indice di massa corporea (BMI) medio di 33 kg/m2. Sessantasette per cento dei pazienti erano Caucasici, 15% Afro Americano /Africani e l'11% Asiatici, il 26% dei pazienti erano Ispanico / Latini.

Non si sono osservate differenze nell'efficacia glicemica o del peso corporeo nei sottogruppi demografici (età, sesso, razza/etnia, durata del diabete).

Monoterapia

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato della durata di 3 anni in doppio cieco, controllato verso placebo, (n = 296) in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) per Eperzan 30 mg una volta a settimana, Eperzan 30 mg una volta alla settimana titolata a 50 mg una volta alla settimana alla 12esima settimana, o placebo. L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane. Rispetto al placebo, il trattamento con Eperzan 30 mg e 50 mg sottocute settimanale ha determinato una riduzione statisticamente significativa di HbA1c dal basale alla settimana 52. La variazione dal basale dell'HbA1c al 6° mese timepoint è anche statisticamente significativo per i 30 mg (0,9%) e 50 mg (1,1%) di dosi settimanali di Eperzan (vedere tabella 2).

Tabella 2. Risultati degli studi a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo con due dosi di Eperzan (30 vs. 50 mg SC alla settimana) come monoterapia

	Eperzan 30 mg/settimana	**Eperzan 50 mg/settimana**	**Placebo**
ITT[a] (N)	N = 100	N = 97	N = 99
HbA_{1c} (%)			
Basale (media) Variazione alla 52 esima settimana [b] Differenza dal placebo[b] (95% IC)	8,05 -0,70 -0,8 (-1,1, -0,6) [c]	8,21 -0,9 -1,0 (-1,3, -0,8) [c]	8,02 +0,2
Pazienti (%) Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	49	40	21
Peso corporeo (kg)			
Basale (media) Variazione alla 52 esima settimana [b] Differenza dal placebo[b] (95% IC)	96 -0,4 0,3 (-0,9, 1,5)	97 -0,9 -0,2 (-1,4, 1,0)	96 -0,7

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Terapia di associazione

Trattamento aggiuntivo a metformina
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 999). Su pazienti in terapia di base con metformina ≥ 1.500 mg al giorno, Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg a settimana, dopo un minimo di 4 settimane) è stato confrontato con sitagliptin 100 mg al giorno, glimepiride 2 mg al giorno (con titolazione opzionale a 4 mg al giorno), o placebo. L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 2 anni rispetto al placebo. Risultati a 104 settimane sono presentati nella tabella 3. Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di (HbA1c rispetto al placebo, sitagliptin o glimepiride (vedere tabella 3).

Tabella 3. Risultati degli studi a 104 settimane in uno studio controllato verso placebo che confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg alla settimana) verso sitagliptin 100 mg al giorno e glimepiride da 2 a 4 mg al giorno come terapia di associazione in pazienti non adeguatamente controllati con metformina ≥1.500 mg al giorno.

	Eperzan 30 mg/50 mg/Settimana + Metformina ≥1.500 mg al giorno	**Placebo + Metformina ≥1.500 mg al giorno**	**Sitagliptin 100 mg al giorno + Metformina ≥1.500 mg al giorno**	**Glimepiride da 2 a 4 mg al giorno + Metformina ≥1.500 mg al giorno**
ITT [a] (N)	**297**	**100**	**300**	**302**
HbA_{1c} (%)				
Basale (media)	8,1	8,1	8,1	8,1
Variazione alla 104esima settimana[b]	-0,6	+0,3	-0,3	-0,.4
Differenza da placebo + metformina[b], (95% IC)	-0,9 (-1,2, -0,7)[c]			
Differenza da sitagliptina + metformina[b,] (95% IC)	-0,4 (-0,5, -0,2)[c]			
Differenza da glimepiride + metformina[b], (95% IC)	-0,3 (-0,5, -0,1)[c]			
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	39	16	32	31
Peso corporeo (kg)				
Basale (media)	90	92	90	92
Variazione alla 104esima settimana[b]	-1,2	-1,0	-0,9	+1,2
Differenza da placebo + metformina[b], (95% IC)	-0,2 (-1,1, 0,7)			
Differenza da sitagliptina + metformina[b], (95% IC)	-0,4 (-1,0, 0,3)			
Differenza da glimepiride + metformina[b], (95% IC)	-2,4 (-3,0, -1,7)[c]			

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 299). Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente è stato confrontato con placebo in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone ≥ 30 mg al giorno (con o senza metformina ≥ 1.500 mg al giorno).
Rispetto al placebo, il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di HbA1c (-0,8% per Eperzan verso -0,1% per il placebo, p <0,05) e FPG (-1,3 mmol / l per Eperzan verso 0,4 mmol / l per placebo, p <0,05) a 52 settimane. La variazione del peso dal basale non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento (vedere tabella 4).

Tabella 4. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente come terapia aggiuntiva nei pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone> 30 mg sottocute settimanale ± metformina> 1.500 mg al giorno.

	Eperzan 30 mg /settimana + Pioglitazone ≥30 mg al giorno (+/- Metformina ≥1500 mg al giorno)	**Placebo + Pioglitazone ≥30 mg al giorno (+/- Metformina ≥1500 mg al giorno)**
ITT[a] (N)	**N = 150**	**N = 149**
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana [b] Differenza da placebo + pioglitazone[b] (95% IC)	8,1 -0,8 -0,8 (-1,0, -0,6) [c]	8,1 -0,05
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	44	15
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana [b] Differenza da placebo + pioglitazone[b] (95% IC)	98 0,3 -0,2 (-1,2, 0,8)	100 +0,5

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a metformina in associazione con sulfanilurea

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 657). Su pazienti trattati con metformina ≥ 1.500 mg al giorno, più glimepiride 4 mg al giorno come terapia basale, Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg a settimana, dopo un minimo di 4 settimane) è stato confrontato con placebo o pioglitazone 30 mg al giorno (con titolazione opzionale a 45 mg / giorno). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane verso placebo. A 52 settimane, il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di HbA1c e rispetto al placebo. Il trattamento con Eperzan non ha raggiunto il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%) contro il pioglitazone per l'HbA1c. La variazione rispetto al basale del peso per Eperzan non differiva in modo significativo rispetto al placebo, ma è stato significativamente inferiore rispetto a pioglitazone (vedere tabella 5).

Tabella 5. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg settimanali) con pioglitazone 30 mg al giorno (con titolazione opzionale a 45 mg / die) come terapia aggiuntiva nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina + sulfanilurea (glimepiride 4 mg al giorno).

	Eperzan 30 mg/50 mg /settimana + Metformina ≥1500 mg al giorno+ Glimepiride 4 mg al giorno	**Placebo + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno**	**Pioglitazone + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno**
ITT[a] (N)	269	115	273
HbA_{1c} (%)			
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana[b] Differenza da placebo + met + glim[b] (95% IC) Differenza da pioglitazone + met + glim[b] (95% IC)	8,2 -0,6 -0,9 (-1,1, -0,7)[c] 0,3 (0,1, 0,4)	8,3 +0,33	8,3 -0,80
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	30	9	35
Peso corporeo (kg)			
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana[b] Differenza da placebo + met + glim[b] (95% IC) Differenza da pioglitazone + met + glim[b] (95% IC)	91 -0,4 -0,03 (-0,9, 0,8) -4,9 (-5,5, -4,2)[c]	90 -0,4	91 +4,4

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a insulina glargine

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato di non inferiorità in aperto della durata di 2 settimane (n = 563). Su pazienti in terapia con insulina glargine (iniziata a 10 unità e titolata a ≥ 20 unità al giorno), Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg se non adeguatamente controllati dopo la Settimana 8) è stato confrontato con insulina lispro prandiale (somministrata quotidianamente ai pasti, iniziato secondo standard di cura e titolata secondo l'efficacia). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 26 settimane. Alla Settimana 26 , la dose media giornaliera di insulina glargine è 53 IU Eperzan e 51 IU per lispro. La dose media giornaliera di insulina lispro alla settimana 26 è stata di 31 UI, e il 69 % dei pazienti trattati con Eperzan era al dosaggio di 50 mg a settimana. A 26 settimane, la differenza tra trattamento di HbA1c dello 0,2 % per Eperzan e insulina lispro ha incontrato il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%). Il trattamento con Eperzan ha provocato una perdita di peso medio con Eperzan (-0,7 kg) rispetto ad un aumento del peso medio con insulina lispro (+0,8 kg) e la differenza tra i gruppi di trattamento è risultata statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento (vedere tabella 6).

Tabella 6. Risultati a 26 settimane di uno studio di confronto tra Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con opzionale titolazione a 50 mg la settimana) e insulina prandiale lispro come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con insulina glargine da sola.

	Eperzan + Insulina glargine (≥ 20 unità al giorno)	**Insulina lispro + Insulina glargine (≥ 20 unità al giorno)**
ITT [a] (N)	**N = 282**	**N = 281**
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,47	8,43
Variazione alla 26 esima settimana[b]	-0,8	-0,6
Differenza da lispro insulina[b] (95% IC)	-0,2 (-0,3, 0,0)	
P (non inferiorità)	<0,0001	
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	30%	25%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	93	92
Variazionealla 26 esima settimana[b]	-0,7	+0,8
Differenza da lispro insulina[b] (95% IC)	-1,5 (-2,1, -1,0) [c]	

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Nei pazienti che hanno completato lo studio (52 settimane), la variazione media rettificata rispetto al basale HbA1c è stata di 1,0% per Eperzan (N = 121) e dello 0,9% per l'insulina lispro (N = 141). La variazione media aggiustata del peso corporeo dal basale a 52 settimane era di -1,0 kg per Eperzan (N = 122) e + 1,7 kg per insulina lispro (N = 141). Questi dati escludono l'uso di terapie antidiabetiche ammesse dopo la valutazione di efficacia se sono state superate le soglie glicemiche.

Studio controllato verso insulina glargine in terapia aggiuntiva a metformina ± sulfanilurea
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio di non inferiorità della durata di 3 anni, randomizzato (2:1), in aperto, controllato verso insulina glargine (n = 735). Su pazienti trattati con metformina ≥ 1.500 mg al giorno (con o senza sulfanilurea) , Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg a settimana) è stato confrontato con insulina glargine (iniziata a 10 unità e titolata settimanalmente in base alla prescrizione). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane. La dose giornaliera totale iniziale di insulina glargine variava tra 2 e 40 unità (dose giornaliera mediana di 10 unità) e variava tra 3 e 230 unità (una dose giornaliera mediana di 30 unità) alla settimana 52. La dose mediana giornaliera di insulina glargine utilizzata prima di un evento iperglicemico di recupero era di 10 unità (da 2 a 40 unità) all'inizio dello studio e 30 unità (range 3-230 unità) alla settimana 52. Settantasette per cento dei pazienti trattati con Eperzan sono stati titolati a 50 mg somministrati sottocute settimanalmente. La differenza tra i trattamenti di HbA1c dello 0,1 % (-0,04 , 0,27), dal basale a 52 settimane per Eperzan e insulina glargine ha incontrato il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%). E' stata osservata una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo con Eperzan rispetto ad un aumento del peso corporeo con glargine e la differenza di variazione di peso era statisticamente significativa (vedere tabella 7).

Tabella 7. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato che confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con opzionale titolazione a 50 mg settimanale) verso insulina glargine (titolata settimanalmente secondo prescrizione) come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con metformina ± sulfanilurea.

	Eperzan 30 mg/50 mg /settimana ± Metformina (con o senza sulfanilurea)	**Insulina glargine ± Metformina (con o senza sulfanilurea)**
ITT[a] (N)	496	239
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana[b] Differenza da insulina glargine[b] (95% IC) P (non inferiorità)	8,28 -0,7 0,1 (-0,04, 0,3) [c] <0,0086	8,36 -0,8
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	32	33
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana[b] Differenza da insulina glargine[b] (95% IC)	95 -1,1 -2,6 (-3,2, -2,0) [c]	92 1,6

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Nei pazienti che sono stati trattati per almeno 104 settimane, la variazione media rettificata rispetto al basale HbA1c è stata di- 0,97% per Eperzan (N = 182) e di - 1,04% per l'insulina glargine (N = 102). La variazione media rettificata del peso corporeo dal basale a 104 settimane è stata di -2,6 kg per Eperzan (N = 184) e +1,4 kg per insulina glargine (N = 104). Questi dati escludono l'uso di terapie antidiabetiche ammesse dopo la valutazione di efficacia se sono state superate le soglie glicemiche.

Studio controllato verso liraglutide in associazione con metformina, tiazolidinedione o sulfanilurea (come monoterapia o terapia duplice)

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio di non inferiorità della durata di 32 settimane, randomizzato, in aperto, controllato liraglutide (N = 805). Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana alla Settimana 6) è stato confrontato con liraglutide 1,8 mg al giorno (titolato allo 0,6 mg alla settimana 1 e 1,2 mg dalla settimana alla settimana 2) nei pazienti non adeguatamente controllati con monoterapia o in terapia di combinazione con antidiabetici orali (metformina, tiazolidinedione, o sulfaniluree). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 32 settimane. Il trattamento con Eperzan non ha raggiunto il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%) di HbA1c verso liraglutide (vedere tabella 8).

Tabella 8. Risultati di uno studio controllato di Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg settimanale) verso liraglutide 1,8 mg al giorno alla 32esima settimana[a]

	Eperzan 30 mg/50 mg/ settimana	**Liraglutide 1.8 mg al giorno**
Popolazione Intent to Treat (N)	402	403
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 32esima settimana[b] Differenza da liraglutide[b] (95% IC) P (non inferiorità)	8,2% -0,8 0,2 (0,1, 0,3) p = 0,0846	8,2% -1,0
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	42%	52%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 32esima settimana[b] Differenza da liraglutide[b] (95% IC)	92 -0,6 1,55 (1,05, 2,06)[c]	93 -2,2

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Studio controllato verso sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e gradi differenti di insufficienza renale
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco, di 52 settimane in 486 pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave adeguatamente controllati con un regime di dieta ed esercizio fisico o di altra terapia antidiabetica. Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana se necessario) è stato confrontato con sitagliptin. Sitagliptin è stato dosato in base alla clearance della creatinina stimata dalla formula di Cockcroft - Gault 100 mg al giorno in lieve, 50 mg al giorno in moderata, e 25 mg al giorno in caso di insufficienza renale grave. L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 26 settimane. Il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c dal basale alla settimana 26 rispetto a sitagliptin. La riduzione media aggiustata in HbA1c rispetto al basale con Eperzan era -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98), e -1,08 (n = 19) nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 ml / min / 1,73m^2), moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m2), e grave (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2), rispettivamente (vedere tabella 9).

Tabella 9. Risultati a 26 settimane in uno studio di Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana, se necessario) verso sitagliptin (dosati in base alla funzionalità renale) in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale.

	Eperzan 30 mg/50 mg / settimana	**Sitagliptin**
Popolazione Intent to Treat (N)	246 (125 lieve, 98 moderato, 19 grave)[a]	240 (122 lieve, 99 moderato, 15 grave)[a]
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 26esima settimana[b] Differenza da sitagliptin[b] (95% IC)	8,1 -0,8 -0,3 (-0,5, -0,2)[c]	8,2 -0,5
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	43%	31%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 26esima settimana[b] Differenza da sitagliptin[b] (95% IC)	84 -0,8 -0,6 (-1,1, -0,1)[c]	83 -0,19

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Durata del controllo glicemico

La durata del controllo glicemico per Eperzan nel tempo rispetto ad altre classi di antidiabetici di Tipo 2 e placebo è mostrato in Figura 1 come trattamento aggiuntivo a meformina.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier che mostra la durata del controllo glicemico (misurato come tempo di recupero) per Eperzan, verso due controlli attivi (sitagliptin e glimepiride) e placebo.

x ; Settimane (Libero da recupero), y; Probabilità dell'evento

Glicemia a digiuno
Il trattamento con Eperzan in monoterapia o in associazione con uno o due farmaci antidiabetici orali ha comportato una riduzione della glicemia a digiuno dal basale rispetto al placebo da 1,3 a 2,4 mmol/l. La maggior parte di tale riduzione è stata osservata entro le prime due settimane di trattamento.

Valutazione Cardiovascolare: E' stata condotta un meta-analisi di 9 studi clinici (8 principali studi di efficacia e 1 studio di fase II dose finding) fino a 3 anni di durata, per valutare la sicurezza cardiovascolare di Eperzan (n = 2524) rispetto a tutti i comparatori (N = 2583) all'interno di questi studi. L'obiettivo MACE + (eventi avversi cardiaci maggiori) incluso ospedalizzazione per angina instabile, in aggiunta agli obiettivi MACE (infarto miocardico acuto, ictus, e morte cardiovascolare). L'hazard ratio per Eperzan contro comparatori di MACE + era 1,0 (95% IC 0,68, 1,49). I tassi di incidenza osservati per il primo MACE + erano 1,2 e 1,1 eventi per 100 persone/anno per Eperzan verso tutti i comparatori rispettivamente.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha richiesto l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eperzan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di 30 mg a soggetti con diabete di tipo 2, le concentrazioni massime sono state raggiunte da 3 a 5 giorni dopo la somministrazione con un picco medio di albiglutide (Cmax) di 1,74 microgrammi / ml e l'area media sotto la curva (AUC) di 465 microgrammi.h / ml. Le concentrazioni medie settimanali stimate allo steady-state dopo somministrazione sottocutanea di 30 mg o 50 mg di albiglutide nell'analisi PK nella popolazione di pazienti degli studi di fase III erano circa 2,6 microgrammi / ml e 4,4 microgrammi / ml, rispettivamente. Esposizioni di steady-state vengono raggiunte dopo 3-5 settimane di somministrazione una volta alla settimana. Le esposizioni a 30 mg e 50 mg di dose erano coerenti con un aumento dose-dipendente. Tuttavia, in volontari sani dopo 50 mg la concentrazione allo steady-state era 7,39 microgrammi / ml al giorno 36, quindi superiore a quella prevista nell'analisi PK nella popolazione di pazienti degli studi di fase III. Livelli simili sono stati raggiunti con la somministrazione SC di albiglutide in addome, coscia o parte superiore del braccio.

Distribuzione
La media stimata del volume di distribuzione apparente dopo somministrazione sottocute di albiglutide è di 11 litri. Essendo albiglutide una molecola legata all'albumina, il legame alle proteine del plasma non è stato valutato.

Biotrasformazione
Albiglutide è una proteina per la quale la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi da enzimi proteolitici ubiquitari.

Eliminazione
La clearance apparente media di albiglutide è di 67 ml / h con un'emivita di eliminazione di circa 5 giorni in base ai valori misurati dall'analisi PK della popolazione di pazienti di studi di fase III.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale
In un'analisi farmacocinetica della popolazione dello studio di fase III in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, i livelli sono aumentate di circa il 30 - 40% in caso di insufficienza renale grave rispetto a quelli osservati in pazienti diabetici di tipo 2 con funzione renale normale. Inoltre, uno studio di farmacologia clinica ha mostrato un livello incrementale simile nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o in emodialisi rispetto ai pazienti senza insufficienza renale. Queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Non sono stati condotti studi clinici per esaminare l'effetto dei disordini epatici sulla farmacocinetica di Eperzan. Le proteine terapeutiche come albiglutide sono catabolizzate da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, che non si limitano al tessuto epatico, pertanto, i cambiamenti nella funzione epatica non avranno alcun effetto sulla eliminazione di Eperzan (vedere paragrafo 4.2).

Genere
Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è effetto clinicamente rilevante del sesso sulla clearance.

Razza ed etnia
Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche della popolazione che includeva pazienti Caucasici, Afro Americani / Africani, Asiatici ed Ispanici/Non-ispanici, razza ed etnia hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della clearance di Eperzan.
I pazienti giapponesi hanno mostrato livelli superiori di circa il 30-40% rispetto ai caucasici, probabilmente attribuibili al peso corporeo inferiore. Questo effetto non è stato considerato clinicamente rilevante.

Pazienti anziani (≥65 anni)
Sulla base di un'analisi della popolazione di soggetti dai 24 agli 83 anni è stato rilevato che l'età non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di albiglutide (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo
Il peso corporeo non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'AUC di albiglutide sopra il range 44-158 kg. Un aumento del 20% del peso corporeo ha portato ad un aumento di circa il 18,5% della clearance.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati farmacocinetici sui pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute. Essendo albiglutide una proteina ricombinante, non sono stati condotti studi di genotossicità.

In uno studio sulle scimmie di 52 settimane, si è osservato un piccolo aumento nel peso del tessuto pancreatico a 50 mg / kg / settimana (75 volte l'esposizione clinica basata sulla AUC) associato ad ipertrofia delle cellule acinose. È stato inoltre osservato un piccolo aumento del numero delle cellule insulari. I cambiamenti del pancreas non sono stati associati ad anomalie istomorfologiche o evidenza di un aumento della proliferazione.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con albiglutide a causa dell'immunogenicità nei roditori. I tumori della tiroide a cellule C sono stati osservati in studi di carcinogenicità su roditori con altri agonisti del recettore GLP-1. L'aumento dei livelli di calcitonina nel siero sono stati associati con l' iperplasia tiroidea delle cellule C e i tumori osservati in studi su roditori con questi agenti. L'Albiglutide ha anche prodotto un aumento dei livelli di calcitonina nel siero dose-dipendente in uno studio di 21 giorni nel topo, suggerendo teoricamente la possibilità dei tumori della tiroide nei roditori. Non ci sono stati risultati albiglutide correlati in tiroidi di scimmie fino a 50 mg / kg / settimana fino a 52 settimane (75 volte l'esposizione clinica basata su AUC). La rilevanza clinica dei tumori tiroidei a cellule C osservati nei roditori è sconosciuto.

In studi di tossicologia riproduttiva con albiglutide nei topi, non ci sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità a dosi fino a 50 mg / kg / die (a bassi multipli di esposizione clinica). Sono state osservate riduzioni di cicli estrali a 50 mg / kg / die, una dose associata a tossicità materna (perdita di peso corporeo e ridotto consumo di cibo) (a bassi multipli di esposizione clinica). Effetti sullo sviluppo embrio-fetale (mortalità embrio-fetale e variazioni scheletriche) sono stati osservati a 50 mg / kg / die. Prole di topi dosati con 50 mg / kg / die durante l'organogenesi aveva ridotto il peso durante il periodo pre-svezzamento (che ha

recuperato dopo lo svezzamento), disidratazione e freddezza, e un ritardo nella separazione balano-prepuziale. Non sono stati osservati effetti a 5 mg / kg / die (ad esposizioni simili all'esposizione clinica).

Negli studi di sviluppo pre-e post-natale in topi a cui è stata somministrata albiglutide durante la gravidanza o durante l'allattamento, è stata osservato un ridotto peso corporeo pre-svezzamento della prole F1 ≥ 1 mg / kg / die (ad esposizioni inferiori all'esposizione clinica). Una riduzione del peso corporeo F1 si inverte post-svezzamento, con l'eccezione delle femmine F1 da madri trattate perinatale (fine della gestazione a 10 giorni dopo il parto) a ≥ 5 mg / kg / die senza altri effetti sullo sviluppo. Tracce di albiglutide sono stati rilevati nel plasma della prole. Non è noto se la riduzione del peso corporeo nella prole sia stato causato da un effetto albiglutide diretto sulla prole o secondario per gli effetti sulla madre.

E' stato osservato un aumento della mortalità e morbilità a tutti i dosaggi (≥ 1 mg / kg / giorno) in femmine di topo allattante in sviluppo pre e postnatale. La mortalità non era stata osservata in studi di tossicologia precedenti in topi non allattanti e non gravidi, né nei topi in gravidanza. Questi risultati sono coerenti con la sindrome da ostruzione intestinale nel lattante che è stato precedentemente riportato nei topi. Dal momento che la richiesta di energia e il relativo stress nell'allattamento è molto più basso negli esseri umani rispetto ai topi e gli esseri umani hanno grandi riserve energetiche, la mortalità osservata nei topi in allattamento sono considerati non rilevanti per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<u>Polvere per soluzione iniettabile:</u>

Sodio fosfato monobasico

Sodio fosfato bibasico, anidro

Trealosio diidrato

Mannitolo (E421)

Polisorbato 80

<u>Solvente:</u>

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato ad altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo ricostituzione, la penna deve essere usata entro 8 ore. Usare la penna immediatamente dopo l'inserimento dell'ago, altrimenti la soluzione può seccarsi all'interno dell'ago e bloccarlo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero tra 2 e 8°C. Non congelare.

I pazienti possono conservare le penne a temperature ambiente , non superiori a 30°C, per non più di 4 settimane prima dell'uso. Al termine di questo periodo la penna deve essere usata o scartata.

Per il periodo di validità del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia a doppia camera - Dual Chamber Cartridge (DCC) composta di una canna di vetro di Tipo I sigillata con un tappo in gomma bromobutilica e una chiusura a disco di gomma bromobutilica chiusa con un cappuccio a pressione in polipropilene. Ogni cartuccia è assemblata in un iniettore in plastica monouso a penna, (penna).

Ogni penna rilascia una dose singola di 30 mg di Eperzan in un volume di 0,5 ml.

Confezione:
Astuccio contenente 4 penne monouso e 4 aghi da penna.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso
Eperzan se è stato congelato non deve essere usato.

Controllare la penna per assicurarsi che il numero "1" sia visibile nella finestra numerica. Se il numero "1" non è visibile la penna non deve essere usata.

Ricostituzione e somministrazione al paziente
Istruzioni complete per la ricostituzione e la somministrazione sono riportate nel Foglio Illustrativo alla sezione Istruzioni per l'uso.

Metodo alternativo di ricostituzione (informazioni destinate esclusivamente agli operatori sanitari)**:**
Le istruzioni per l'uso incluse nel Foglio Illustrativo forniscono l'informazione al paziente di attendere 15 minuti per la penna da 30 mg e 30 minuti per la penna da 50 mg dopo che la polvere liofilizzata e il diluente sono stati mescolati al fine di assicurare la ricostituzione. Gli operatori sanitari possono utilizzare il seguente metodo alternativo di ricostituzione che permette una dissoluzione più rapida. Poiché questo metodo si basa su un appropriato mescolamento e sulla ispezione visiva della soluzione, è riservato solo agli operatori sanitari.

Seguire le istruzioni per posizionare la cartuccia fino a quando appare "2" nella finestra dei numeri e si sente un "click". Questa operazione mescola il diluente posizionato nella camera posteriore della cartuccia con la polvere liofilizzata posizionata nella camera anteriore. Con la cartuccia trasparente rivolta verso l'alto, agitare delicatamente la penna per un minuto. Evitare di agitare perché ciò potrebbe provocare la formazione di schiuma. Ispezionare e continuare ad agitare la penna fino a quando la polvere è disciolta. La completa dissoluzione per la penna da 30 mg si ottiene di solito in 2 minuti ma può durare fino a 5 minuti, come confermato da un'ispezione visiva, per una soluzione trasparente, priva di particelle. La dissoluzione completa per la penna da 50 mg si ottiene di solito in 7 minuti ma può durare fino a 10 minuti. Dopo ricostituzione, continuare a seguire i passaggi delle istruzioni per l'uso per collegare l'ago, la penna iniettore e somministrare l'iniezione.

Utilizzare Eperzan solo se la soluzione è di colore giallo limpido ed è priva di particelle.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
6900 Cork Airport Business Park,
Kinsale Road,
Cork,
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/908/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eperzan 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna rilascia 50 mg di albiglutide per 0,5 ml dopo ricostituzione.

Albiglutide è una proteina costituita dalla fusione di due copie di una sequenza di 30 amminoacidi di glucagone-like peptide 1 umano geneticamente modificato, legato in serie all'albumina umana.

Albiglutide è prodotta da cellule di *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile..
Polvere: liofilizzata di colore da bianco a giallo.

Solvente: soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eperzan è indicato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti per migliorare il controllo glicemico in:

<u>Monoterapia</u>
Quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato per controindicazioni o intolleranza.

<u>Terapia di associazione</u>
In associazione con altri prodotti ipoglicemizzanti, tra cui l'insulina basale, quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>
La dose raccomandata di Eperzan è di 30 mg alla settimana, somministrati per via sottocutanea.

La dose può aumentare fino a 50 mg una volta alla settimana sulla base della risposta glicemica individuale.

Quando viene aggiunto Eperzan alla terapia esistente con metformina, non è necessario alcun aggiustamento della dose di metformina. Può essere necessario ridurre la dose di secretagoghi dell'insulina (come le

sulfaniluree) somministrati in concomitanza o l’insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia all’inizio della terapia con Eperzan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'uso di Eperzan non richiede un auto-controllo specifico della glicemia. Tuttavia, se usato in associazione con una sulfanilurea o insulina basale, l’auto-controllo della glicemia può diventare necessario per aggiustare la dose di sulfanilurea o di insulina basale.

Eperzan può essere somministrato in ogni momento del giorno indipendentemente dall’assunzione di cibo.

Eperzan deve essere somministrato una volta alla settimana, lo stesso giorno ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, tenendo presente che l’ultima dose sia stata assunta almeno 4 giorni prima.

Se una dose viene dimenticata, è necessario somministrarla appena possibile entro 3 giorni dopo la dose dimenticata. Successivamente, i pazienti possono riprendere la somministrazione nel loro giorno abituale di somministrazione. Se i pazienti si accorgono della dimenticanza oltre 3 giorni dalla data di somministrazione abituale, devono aspettare e somministrare la loro dose settimanale regolarmente programmata.

Popolazione anziana (≥65 anni)
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in funzione dell’età. L’esperienza clinica in pazienti ≥75 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve e moderata (eGFR da 60 a 89 e da 30 a 59 ml/min/1,73m^2, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).
L’esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (<30 ml/min/1,73m^2) o in dialisi è limitata e quindi Eperzan non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica. Non ci sono studi in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza e l’efficacia di Eperzan nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Eperzan si autosomministra per via sottocutanea nell’addome, coscia, o parte superiore del braccio.

Non deve essere somministrato per via endovenosa o per via intramuscolare.

Ogni iniettore a penna deve essere utilizzato da una sola persona ed una sola volta.

La polvere liofilizzata contenuta nella penna deve essere ricostituita prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla ricostituzione di Eperzan prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni per l’uso incluse nel Foglio Illustrativo.

Quando si usa Eperzan ed insulina, ogni medicinale deve essere somministrato con iniezioni separate.
Non mescolare mai i due medicinali. E’ accettabile iniettare Eperzan e insulina nella stessa regione del corpo ma le iniezioni non devono essere adiacenti l’una all’altra.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non c'è esperienza con Eperzan in pazienti con diabete mellito tipo 1 e non deve essere usato in questi pazienti. Eperzan non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta
L'uso di agonisti dei recettori GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. In studi clinici, è stata riportata pancreatite acuta in associazione con Eperzan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se c'è un sospetto di pancreatite, Eperzan deve essere sospeso, se la pancreatite viene confermata, Eperzan non deve essere ripreso. E' necessario prestare cautela con pazienti con storia di pancreatite.

Ipoglicemia
Il rischio di ipoglicemia aumenta quando Eperzan è utilizzato in associazione con secretagoghi dell'insulina (come la sulfanilurea) o con l'insulina. Quindi, i pazienti potrebbero richiedere una dose più bassa di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8).

Malattie gastrointestinali gravi
L'uso di agonisti dei recettori GLP-1 può essere associato a effetti indesiderati gastrointestinali. Eperzan non è stato studiato in pazienti con malattie gastrointestinali gravi, inclusa gastroparesi grave, l'uso non è quindi raccomandato in questi pazienti.

Insufficienza renale
Pazienti con insufficienza renale grave che assumono Eperzan hanno sperimentato una più alta frequenza di diarrea, nausea, e vomito rispetto ai pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Questi tipi di eventi gastrointestinali possono portare a disidratazione, e peggiorare la funzione renale.

Interruzione del trattamento
Dopo interruzione, l'effetto di Eperzan può continuare a causa del lento calo del livello di albiglutide nel plasma nel corso di circa 3 o 4 settimane. Deve essere presa in considerazione la scelta di altri farmaci e valutata la dose in maniera appropriata, perché l'effetto indesiderato può continuare e l'efficacia può, almeno parzialmente persistere, fino a quando il livello di albiglutide è sceso.

Popolazioni non studiate
Non c'è esperienza in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV.
Eperzan non è stato studiato in associazione con insulina prandiale, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), o inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2) .

C'è limitata esperienza di albiglutide in associazione solo con tiazolidinedioni, sulfanilurea+ tiazolidinedioni, e metformina + sulfanilurea + tiazolidinedioni.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml per dose, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Albiglutide ritarda lo svuotamento gastrico, e ha un potenziale impatto sull'assorbimento di medicinali somministrati contemporaneamente. A seguito di somministrazione di 100 mg di albiglutide in soggetti sani, con singola dose, è stato riscontrato un rallentamento dello svuotamento gastrico che riguarda sia i solidi che i liquidi comparato con placebo (vedere paragrafo 5.1). E' necessario usare cautela nei pazienti che assumono medicinali con un indice terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico.

Acarbosio
Acarbosio è controindicato nei pazienti con ostruzione intestinale. Si consiglia cautela se usato in concomitanza con albiglutide (vedere paragrafo 4.8).

Simvastatina
Una singola dose di simvastatina (80 mg) è stata somministrata con albiglutide allo steady-state (50 mg alla settimana). L'AUC di simvastatina si è ridotta del 40% e la Cmax di simvastatina è aumentata del 18%. L'AUC di simvastatina acida è aumentata del 36% e la Cmax è aumentata di circa il 100%. È stata osservata una diminuzione del tempo di emivita di simvastatina e simvastatina acida da ~ 7 ore a 3,5 ore. Albiglutide non ha mostrato alcun impatto sulla sicurezza di simvastatina negli studi clinici.

Digossina
Albiglutide non ha alterato significativamente la farmacocinetica di una singola dose di digossina (0,5 mg) quando co-somministrata con albiglutide allo steady-state (50 mg/ settimana).

Warfarin
Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica degli enantiomeri R e S di warfarin quando è stata somministrata una singola dose di warfarin racemico (25 mg) con albiglutide allo steady-state (50 mg/ settimana). Inoltre , albiglutide non ha alterato significativamente gli effetti farmacodinamici di warfarin misurati dal rapporto internazionale normalizzato.

Contraccettivi orali
Albiglutide (50 mg a settimana allo steady-state) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica allo steady-state di un contraccettivo orale combinato contenente 0,5 mg di noretindrone ed etinilestradiolo 0,035 mg. Inoltre non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sull'ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante, o progesterone quando sono stati somministrati albiglutide in associazione con contraccettivi orali combinati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono o sono in numero molto limitato i dati riguardanti l'uso di Eperzan in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Eperzan non deve essere usato durante la gravidanza, e non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Eperzan deve essere interrotto almeno 1 mese prima di pianificare una gravidanza a causa del lungo periodo di eliminazione di albiglutide.

Allattamento
Non esistono dati adeguati a supporto dell'uso di Eperzan durante l'allattamento nella specie umana.
Non è noto se albiglutide è escreta nel latte materno. Considerato che albiglutide è un agente terapeutico costituito da una proteina, è probabile che sia presente nel latte umano. Sulla base delle considerazioni sul rapporto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e della terapia per la madre, si dovrà valutare se interrompere l'allattamento o la terapia. Nei topi trattati con albiglutide, durante la gestazione e l'allattamento, è stata osservata una diminuzione del peso corporeo nella prole (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità
Non ci sono dati sugli effetti di Eperzan sulla fertilità umana. Studi nei topi hanno mostrato un ridotto ciclismo estrale a dosi tossiche per la madre, ma non hanno indicato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando Eperzan è usato in associazione con secretagoghi dell' insulina (come con sulfanilurea) o insulina, bisogna

avvisare i pazienti ad evitare situazione di ipoglicemia durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Più di 2300 pazienti hanno ricevuto Eperzan in 8 studi condotti verso placebo o farmaco attivo.

Terapie di base in questi studi hanno incluso la dieta e l'esercizio fisico, metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, insulina glargine, o una associazione di farmaci anti-diabetici.

Il range di durata degli studi va da 32 settimane a 3 anni. Le categorie di frequenza sotto elencate riflettono i dati combinati di 2 dosi di Eperzan, 30 mg o 50 mg settimanali per via sottocutanea.

L'effetto indesiderato più grave osservato negli studi clinici è stata la pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati più frequenti durante gli studi clinici che si sono verificati in ≥5% di pazienti riceventi Eperzan sono stati diarrea, nausea, reazione nella sede di iniezione incluso eruzione cutanea, eritema, o prurito al sito di iniezione.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
La tabella presenta le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Eperzan rispetto ai pazienti trattati con tutti i comparatori. Le reazioni avverse riportate nel gruppo placebo e esposto al controllo attivo in studi di fase III per l'intero periodo di trattamento sono presentate nella tabella 1.

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (da 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100) e non nota (non stimabile dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza , le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Effetti indesiderati da studi di Fase III durante tutto il periodo di trattamento

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**
Infezioni e Infestazioni		Polmonite	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando Eperzan è usato in associazione con insulina o sulfanilurea)	Ipoglicemia (quando Eperzan è usato in monoterapia o in associazione con metformina o pioglitazone)	
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale/flutter	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea	Vomito, costipazione, dispepsia, reflusso gastroesofageo	Pancreatite, ostruzione intestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione		

Descrizione degli effetti indesiderati selezionati:

Pancreatite
L'incidenza delle pancreatiti (giudicate come probabilmente associate alla terapia) negli studi clinici sono di 0,3% per Eperzan verso 0% per il placebo e 0,1% per i comparatori (per esempio liraglutide, pioglitazone, glimepiride, sitagliptin, e insulina glargina) con o senza terapia antidiabetica addizionale di fondo (es. metformina).

Eventi gastrointestinali
Si sono verificati eventi gastrointestinali con una frequenza più alta per Eperzan rispetto al placebo (38% contro 32%). Diarrea (13% contro 9%), nausea (12% contro 11%), vomito (5% contro 4%) e costipazione (5% contro 4%) sono stati i più frequentemente riportati, e la maggior parte degli eventi si sono verificati durante i primi 6 mesi.

Si sono verificati con Eperzan eventi gastrointestinali più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m^2) che in quelli con insufficienza renale lieve o con funzione renale normale.

Reazioni al sito di iniezione
Si sono verificate reazioni al sito di iniezione (in genere compresi rash, eritema, prurito al sito di iniezione) nel 15% dei pazienti trattati con Eperzan rispetto a 7% trattati con tutti i comparatori, e ha portato alla sospensione del trattamento nel 2% di tutti i pazienti trattati con Eperzan. In generale, le reazioni al sito di iniezione sono state di lieve intensità e non hanno richiesto trattamento.

Immunogenicità
La percentuale di pazienti che hanno sviluppato anticorpi all'albiglutide durante il trattamento era del 4% (128/2934). Nessuno di questi anticorpi ha mostrato di neutralizzare l'attività di albiglutide in un test in vitro e la formazione degli anticorpi era generalmente transitoria e non è stata associata ad una riduzione dell'efficacia (HbA1c e FPG). Sebbene la maggior parte dei pazienti con reazioni al sito di iniezione sono risultati anticorpo negativo (~ 85%), reazioni al sito di iniezione sono state riportati più frequentemente per gli anticorpi positivi (41%, n = 116) rispetto ai pazienti anticorpi negativi (14%, n = 1.927). Questi eventi sono stati prevalentemente lievi e non hanno portato all'interruzione del trattamento. In caso contrario, la tipologia degli eventi avversi è stata generalmente simile per i pazienti con anticorpi positivi e negativi.

Ipoglicemia
L'ipoglicemia grave, evento che richiede l'assistenza di un'altra persona per il trattamento, si è verificata non comunemente: 0,3% tra i pazienti riceventi Eperzan e 0,4% tra i pazienti riceventi un comparatore. La maggior parte dei pazienti con ipoglicemia grave era in trattamento, negli studi clinici, con sulfanilurea o insulina e nessuno ha richiesto l'ospedalizzazione o sospensione del trattamento.

Quando Eperzan è stato usato in monoterapia, l'incidenza dell'ipoglicemia sintomatica (<3,9 mmol/L) è stata simile sia con Eperzan 30 mg (2%), che con Eperzan 50 mg (1%) e placebo (3%).

Il numero di ipoglicemia sintomatica era più alto per Eperzan quando utilizzato in associazione con una sulfanilurea (dal 15 al 22%) o con insulina (dal18%) in confronto alle associazioni che non includevano una sulfanilurea o insulina (dall'1% al 4%). Tra i pazienti randomizzati ad altri comparatori, l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è stata dal 7% al 33% se utilizzato con una sulfanilurea o insulina e dal 2% al 4% in associazione senza questi medicinali.

Polmonite
E' è stata osservata polmonite nel 2% dei pazienti riceventi Eperzan comparata allo 0,8% dei pazienti trattati con tutti gli altri comparatori. Per Eperzan, questi sono stati singoli episodi di polmonite in pazienti che hanno partecipato a studi da 32 settimane fino a 3 anni di osservazione.

Fibrillazione atriale/flutter
Fibrillazione atriale/flutter si è verificata nell'1% dei pazienti riceventi Eperzan e nello 0,5% dei pazienti trattati con tutti gli altri comparatori. In entrambi i gruppi con Eperzan o comparatori , i pazienti con eventi erano generalmente di sesso maschile , anziani, o con precedente insufficienza renale.

Frequenza cardiaca
Negli studi di fase III in pazienti affetti da diabete di tipo 2, piccoli aumenti della frequenza cardiaca (1-2 bpm) sono stati osservati con albiglutide. In uno studio del QT in soggetti sani, è stato osservato un incremento della frequenza cardiaca (6-8 bpm) dopo somministrazioni ripetute di albiglutide 50 mg rispetto ai valori basali.

Sospensione del trattamento
Negli studi clinici di almeno 2 anni di durata, l'8% dei soggetti nel gruppo di trattamento con Eperzan ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso rispetto al 6% nel gruppo dei comparatori. Gli eventi più comuni che hanno portato alla sospensione di Eperzan sono stati reazioni al sito di iniezione e al tratto GI, in meno del 2% dei casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici dei pazienti con diabete tipo 2, la dose più alta somministrata di Eperzan è stata di 100 mg per via sottocutanea ogni quattro settimane per 12 settimane. Questa dose è stata associata ad un aumento della frequenza di nausea, vomito e mal di testa.

Non esiste uno specifico antidoto per un sovradosaggio di Eperzan. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere istituita un appropriato trattamento clinico, in funzione dello stato di salute del paziente. Sintomi anticipatori di sovradosaggio possono essere nausea grave, vomito e mal di testa. Può essere necessario un periodo prolungato di osservazione e un trattamento dei sintomi, prendendo in considerazione la possibilità di somministrare mezza dose di albiglutide (5 giorni).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete. Altri ipoglicemizzanti , escluse le insuline, codice ATC: A10BX13

Meccanismo d'azione
Albiglutide è un agonista del recettore peptide glucagone-simile (GLP) -1 e aumenta la secrezione di insulina glucosio-dipendente. Albiglutide rallenta anche lo svuotamento gastrico.

Effetti farmacodinamici

Controllo del glucosio
Eperzan abbassa la glicemia a digiuno e riduce escursioni glicemiche post-prandiali. La maggioranza della riduzione del glucosio plasmatico a digiuno si verifica dopo una singola dose, coerente con il profilo farmacocinetico di albiglutide.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che avevano ricevuto 2 dosi di albiglutide 32 mg (al giorno 1 e al giorno 8), è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del glucosio postprandiale (24%) $AUC_{(0,5\text{-}4,5\ h)}$ rispetto al placebo dopo un colazione standard al giorno 9.

Una dose singola di 50 mg di albiglutide non peggiora la risposta ipoglicemica di glucagone, epinefrina, norepinefrina, cortisolo, e ormone della crescita.

Motilità gastrica
Quando Eperzan 100 mg è stato somministrato in dose singola in soggetti sani, ha rallentato lo svuotamento gastrico di solidi e liquidi rispetto al placebo. Per i solidi, lo svuotamento gastrico t1 / 2 è aumentato da 1,14 ore a 2,23 h (p = 0,0112). Per i liquidi, lo svuotamento gastrico t1 / 2 è aumentato da 0,28 h a 0,69 h (p = 0,0018).

Efficacia e sicurezza clinica
Un totale di 2365 pazienti con diabete di tipo 2 è stato trattato con Eperzan e 2530 hanno ricevuto altri farmaci in 8 studi clinici di fase III controllati verso placebo o farmaco attivo. Gli studi hanno valutato l'uso di Eperzan 30 mg e 50 mg una volta alla settimana, consentendo la titolazione opzionale di Eperzan da 30 mg a 50 mg una volta alla settimana in 5 degli 8 studi. I soggetti di tutti i gruppi degli 8 studi clinici erano così distribuiti, il 19% dei pazienti (n = 937) di 65 anni di età, 2% (n = 112) di 75 anni di età e anziani, 52% erano di sesso maschile, con un indice di massa corporea (BMI) medio di 33 kg/m2. Sessantasette per cento dei pazienti erano Caucasici, 15% Afro Americano /Africani e l'11% Asiatici, il 26% dei pazienti erano Ispanico / Latini.

Non si sono osservate differenze nell'efficacia glicemica o del peso corporeo nei sottogruppi demografici (età, sesso, razza/etnia, durata del diabete).

Monoterapia

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato della durata di 3 anni in doppio-cieco, controllato verso placebo, (n = 296) in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) per Eperzan 30 mg una volta a settimana, Eperzan 30 mg una volta alla settimana titolata a 50 mg una volta alla settimana alla 12esima settimana, o placebo. L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane. Rispetto al placebo, il trattamento con Eperzan 30 mg e 50 mg sottocute settimanale ha determinato una riduzione statisticamente significativa di HbA1c dal basale alla settimana 52. La variazione dal basale dell' HbA1c al 6° mese timepoint è anche statisticamente significativo per i 30 mg (0,9%) e 50 mg (1,1%) di dosi settimanali di Eperzan (vedere tabella 2)

Tabella 2. Risultati degli studi a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo con due dosi di Eperzan (30 vs. 50 mg SC alla settimana) come monoterapia

	Eperzan **30 mg/settimana**	**Eperzan** **50 mg/settimana**	**Placebo**
ITT[a] (N)	N = 100	N = 97	N = 99
HbA_{1c} (%)			
Basale (media) Variazione alla 52 esima settimana [b] Differenza dal placebo[b] (95% IC)	8,05 -0,70 -0,8 (-1,1, -0,6) [c]	8,21 -0,9 -1,0 (-1,3, -0,8) [c]	8,02 +0,2
Pazienti (%) Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	49	40	21
Peso corporeo (kg)			
Basale (media) Variazione alla 52 esima settimana [b] Differenza dal placebo[b] (95% IC)	96 -0.4 0,3 (-0,9, 1,5)	97 -0.9 -0,2 (-1,4, 1,0)	96 -0,7

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Terapia di associazione

Trattamento aggiuntivo a metformina
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 999). Su pazienti in terapia di base con metformina ≥ 1.500 mg al giorno, Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanlmente (con titolazione opzionale a 50 mg a settimana, dopo un minimo di 4 settimane) è stato confrontato con sitagliptin 100 mg al giorno, glimepiride 2 mg al giorno (con titolazione opzionale a 4 mg al giorno), o placebo. L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 2 anni rispetto al placebo. Risultati a 104 settimane sono presentati nella tabella 3. Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di HbA1c rispetto al placebo, sitagliptin o glimepiride (vedere tabella 3).

Tabella 3. Risultati degli studi a 104 settimane in uno studio controllato verso placebo che confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg alla settimana) verso sitagliptin 100 mg al giorno e glimepiride da 2 a 4 mg al giorno come terapia di associazione in pazienti non adeguatamente controllati con metformina ≥1.500 mg al giorno

	Eperzan 30 mg/50 mg/Settimana + Metformina ≥1.500 mg al giorno	**Placebo + Metformina ≥1.500 mg al giorno**	**Sitagliptin 100 mg al giorno + Metformina ≥1.500 mg al giorno**	**Glimepiride da 2 a 4 mg al giorno + Metformina ≥1.500 mg al giorno**
ITT [a] (N)	**297**	**100**	**300**	**302**
HbA_{1c} (%)				
Basale (media) Variazione alla 104esima settimana[b] Differenza da placebo + metformina[b], (95%IC) Differenza da sitagliptina + metformina[b], (95% IC) Differenza da glimepiride + metformina[b], (95% IC)	8,1 -0,6 -0,9 (-1,2, -0,7)[c] -0,4 (-0,5, -0,2)[c] -0,3 (-0,5, -0,1)[c]	8,1 +0,3	8,1 -0,3	8,1 -0,4
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	39	16	32	31
Peso corporeo (kg)				
Basale (media) Variazione alla 104esima settimana[b] Differenza da placebo + metformina[b], (95% IC) Differenza da sitagliptina + metformina[b], (95% IC) Differenza da glimepiride + metformina[b], (95% IC)	90 -1,2 -0,2 (-1,1, 0,7) -0,4 (-1,0, 0,3) -2, (-3,0, -1,7)[c]	92 -1,0	90 -0,9	92 +1,2

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 299). Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente è stato confrontato con placebo in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone ≥ 30 mg al giorno (con o senza metformina ≥ 1.500 mg al giorno).
Rispetto al placebo, il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di HbA1c (-0,8% per Eperzan verso -0,1% per il placebo, p <0,05) e FPG (-1,3 mmol / l per Eperzan verso 0,4 mmol / l per placebo, p <0,05) a 52 settimane. La variazione del peso dal basale non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento (vedere tabella 4).

Tabella 4. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente come terapia aggiuntiva nei pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone> 30 mg sottocute settimanale ± metformina> 1.500 mg al giorno

	Eperzan 30 mg /settimana + Pioglitazone ≥30 mg al giorno (+/- Metformina ≥1500 mg al giorno)	**Placebo + Pioglitazone ≥30 mg al giorno (+/- Metformina ≥1500 mg al giorno)**
ITT[a] (N)	**N = 150**	**N = 149**
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana [b] Differenza da placebo + pioglitazone[b] (95% IC)	8,1 -0,8 -0,8 (-1,0, -0,6) [c]	8,1 -0,05
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	44	15
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana [b] Differenza da placebo + pioglitazone[b] (95% IC)	98 0,3 -0,2 (-1,2, 0,8)	100 +0,5

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a metformina in associazione con sulfanilurea

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 657). Su pazienti trattati con metformina ≥ 1.500 mg al giorno, più glimepiride 4 mg al giorno come terapia basale, Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg a settimana, dopo un minimo di 4 settimane) è stato confrontato con placebo o pioglitazone 30 mg al giorno (con titolazione opzionale a 45 mg / giorno). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane verso placebo. A 52 settimane, il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di HbA1c e rispetto al placebo. Il trattamento con Eperzan non ha raggiunto il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%) contro il pioglitazone per l'HbA1c. La variazione rispetto al basale del peso per Eperzan non differiva in modo significativo rispetto al placebo, ma è stato significativamente inferiore rispetto a pioglitazone (vedere tabella 5).

Tabella 5. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg settimanali) con pioglitazone 30 mg al giorno (con titolazione opzionale a 45 mg / die) come terapia aggiuntiva nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina + sulfanilurea (glimepiride 4 mg al giorno)

	Eperzan 30 mg/50 mg /settimana + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno	**Placebo + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno**	**Pioglitazone + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno**
ITT[a] (N)	269	115	273
HbA_{1c} (%)			
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana[b] Differenza da placebo + met + glim[b] (95% IC) Differenza da pioglitazone + met + glim[b] (95% IC)	8,2 -0.6 -0,9 (-1,1, -0,7)[c] 0,3 (0,1, 0,4)	8,3 +0,33	8,3 -0,80
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	30	9	35
Peso corporeo (kg)			
Basale (media) Variazione alla 52esima settimana[b] Differenza da placebo + met + glim[b] (95% IC) Differenza da pioglitazone + met + glim[b] (95% IC)	91 -0,4 -0,03 (-0,9, 0,8) -4,9 (-5,5, -4,2)[c]	90 -0,4	91 +4,4

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a insulina glargine

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato di non inferiorità in aperto della durata di 52 settimane (n = 563) . Su pazienti in terapia con insulina glargine (iniziata a 10 unità e titolata a ≥ 20 unità al giorno) , Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg se non adeguatamente controllati dopo la Settimana 8) è stato confrontato con insulina lispro prandiale (somministrata quotidianamente ai pasti, iniziato secondo standard di cura e titolata secondo l'efficacia) . L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 26 settimane . Alla Settimana 26 , la dose media giornaliera di insulina glargine è 53 IU Eperzan e 51 IU per lispro . La dose media giornaliera di insulina lispro alla settimana 26 è stata del 31 UI , e il 69 % dei pazienti trattati con Eperzan era al dosaggio di 50 mg a settimana. A 26 settimane, la differenza tra trattamento di HbA1c dello 0,2 % per Eperzan e insulina lispro ha incontrato il valore di non-inferiorità pre- specificata (0,3%). Il trattamento con Eperzan ha provocato una perdita di peso medio con Eperzan (-0,7 kg) rispetto ad un aumento del peso medio con insulina lispro (+0,8 kg) e la differenza tra i gruppi di trattamento è risultata statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento (vedere tabella 6).

Tabella 6. Risultati a 26 settimane di uno studio di confronto tra Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con opzionale titolazione a 50 mg la settimana) e insulina prandiale lispro come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con insulina glargine da sola

	Eperzan + Insulina glargine (≥ 20 unità al giorno)	**Insulina lispro + Insulina glargine (≥ 20 unità al giorno)**
ITT [a] (N)	**N = 282**	**N = 281**
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 26 esima settimana[b] Differenza da lispro insulina[b] (95% IC) P (non inferiorità)	8,47 -0,8 -0,2 (-0,3, 0,0) <0,0001	8,43 -0,6
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	30%	25%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazionealla 26 esima settimana[b] Differenza da lispro insulina[b] (95% IC)	93 -0,7 -1,5 (-2,1, -1,0) [c]	92 +0,8

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Nei pazienti che hanno completato lo studio (52 settimane), la variazione media rettificata rispetto al basale HbA1c è stata di 1,0% per Eperzan (N = 121) e dello 0,9% per l'insulina lispro (N = 141). La variazione media aggiustata del peso corporeo dal basale a 52 settimane era di -1,0 kg per Eperzan (N = 122) e + 1,7 kg per insulina lispro (N = 141). Questi dati escludono l'uso di terapie antidiabetiche ammesse dopo la valutazione di efficacia se sono state superate le soglie glicemiche.

Studio controllato verso insulina glargine in terapia aggiuntiva a metformina ± sulfanilurea
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio di non inferiorità della durata di 3 anni, randomizzato (2:1) , in aperto , controllato verso insulina glargine (n = 735) . Su pazienti trattati con metformina ≥ 1.500 mg al giorno (con o senza sulfanilurea) , Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale a 50 mg a settimana) è stato confrontato con insulina glargine (iniziata a 10 unità e titolata settimanalmente in base alla prescrizione) . L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane. La dose giornaliera totale iniziale di insulina glargine variava tra 2 e 40 unità (dose giornaliera mediana di 10 unità) e variava tra 3 e 230 unità (una dose giornaliera mediana di 30 unità) alla settimana 52 . La dose mediana giornaliera di insulina glargine utilizzata prima di un evento iperglicemico di recupero era di 10 unità (da 2 a 40 unità) all'inizio dello studio e 30 unità (range 3-230 unità) alla settimana 52 . Settantasette per cento dei pazienti trattati con Eperzan sono stati titolati a 50 mg somministrato sottocute settimanalmente. La differenza tra i trattamenti di HbA1c dello 0,1 % (-0,04 , 0,27), dal basale a 52 settimane per Eperzan e insulina glargine ha incontrato il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%) . E' stata osservata una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo con Eperzan rispetto ad un aumento del peso corporeo con glargine e la differenza di variazione di peso era statisticamente significativa (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato che confronta Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con opzionale titolazione a 50 mg settimanale) verso insulina glargine (titolata settimanalmente secondo prescrizione) come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con metformina ± sulfanilurea

	Eperzan 30 mg/50 mg /settimana ± Metformina (con o senza sulfanilurea)	**Insulina glargine ± Metformina (con o senza sulfanilurea)**
ITT[a] (N)	496	239
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,28	8,36
Variazione alla 52esima settimana[b]	-0,7	-0,8
Differenza da insulina glargine[b] (95% IC)	0,1 (-0,04, 0,3) [c]	
P (non inferiorità)	<0,0086	
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	32	33
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	95	92
Variazione alla 52esima settimana[b]	-1,1	1,6
Differenza da insulina glargine[b] (95% IC)	-2,6 (-3,2, -2,0) [c]	

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Nei pazienti che sono stati trattati per almeno 104 settimane, la variazione media rettificata rispetto al basale HbA1c è stata di- 0,97% per Eperzan (N = 182) e di - 1,04% per l'insulina glargine (N = 102). La variazione media rettificata del peso corporeo dal basale a 104 settimane è stata di -2,6 kg per Eperzan (N = 184) e +1,4 kg per insulina glargine (N = 104). Questi dati escludono l'uso di terapie antidiabetiche ammesse dopo la valutazione di efficacia se sono state superate le soglie glicemiche.

Studio controllato verso liraglutide in associazione con metformina, tiazolidinedione o sulfanilurea (come monoterapia o terapia duplice)

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio di non inferiorità della durata di 32 settimane, randomizzato, in aperto, controllato liraglutide (N = 805). Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana alla Settimana 6) è stato confrontato con liraglutide 1,8 mg al giorno (titolato allo 0,6 mg alla settimana 1 e 1,2 mg dalla settimana alla settimana 2) nei pazienti non adeguatamente controllati con monoterapia o in terapia di combinazione con antidiabetici orali (metformina, tiazolidinedione, o sulfaniluree). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 32 settimane. Il trattamento con Eperzan non ha raggiunto il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%) di HbA1c verso liraglutide (vedere tabella 8).

Tabella 8. Risultati di uno studio controllato di Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg settimanale) verso liraglutide 1,8 mg al giorno alla 32esima settimana[a]

	Eperzan 30 mg/50 mg/ settimana	**Liraglutide 1.8 mg al giorno**
Popolazione Intent to Treat (N)	402	403
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 32esima settimana[b] Differenza da liraglutide[b] (95% IC) P (non inferiorità)	8,2% -0,8 0,2 (0,1, 0,3) p = 0,0846	8,2% -1,0
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	42%	52%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 32esima settimana[b] Differenza da liraglutide[b] (95% IC)	92 -0,6 1,55 (1,05, 2,06)[c]	93 -2,2

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Studio controllato verso sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e gradi differenti di insufficienza renale
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio controllato, randomizzato , in doppio cieco, di 52 settimane in 486 pazienti con insufficienza renale lieve , moderata e grave adeguatamente controllati su un regime di dieta ed esercizio fisico o di altra terapia antidiabetica . Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana se necessario) è stato confrontato con sitagliptin. Sitagliptin è stato dosato in base alla clearance della creatinina stimata dalla formula di Cockcroft - Gault 100 mg al giorno in lieve, 50 mg al giorno in moderata , e 25 mg al giorno in caso di insufficienza renale grave. L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 26 settimane. Il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c dal basale alla settimana 26 rispetto a sitagliptin. La riduzione media aggiustata in HbA1c rispetto al basale con Eperzan era -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98), e -1,08 (n = 19) nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 ml / min / 1,73m^2), moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m2) , e grave (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2), rispettivamente (vedere tabella 9).

Tabella 9. Risultati a 26 settimane in uno studio di Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana, se necessario) verso sitagliptin (dosati in base alla funzionalità renale) in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale

	Eperzan 30 mg/50 mg / settimana	**Sitagliptin**
Popolazione Intent to Treat (N)	246 (125 lieve, 98 moderato, 19 grave)[a]	240 (122 lieve, 99 moderato, 15 grave)[a]
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 26esima settimana[b] Differenza da sitagliptin[b] (95% IC)	8,1 -0,8 -0,3 (-0,5, -0,2)[c]	8,2 -0,5
Raggiungimento di HbA_{1c} <7%	43%	31%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 26esima settimana[b] Differenza da sitagliptin[b] (95% IC)	84 -0,8 -0,6 (-1,1, -0,1)[c]	83 -0,19

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC Intervallo di confidenza

Durata del controllo glicemico
La durata del controllo glicemico per Eperzan nel tempo rispetto ad altre classi di antidiabetici di Tipo 2 e placebo è mostrato in Figura 1 come trattamento aggiuntivo a meformina.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier che mostra la durata del controllo glicemico (misurato come tempo di recupero) per Eperzan, verso due controlli attivi (sitagliptin e glimepiride) e placebo.

x ; Settimane (Libero da recupero), y; Probabilità dell'evento

Glicemia a digiuno
Il trattamento con Eperzan in monoterapia o in associazione con uno o due farmaci antidiabetici orali ha comportato una riduzione della glicemia a digiuno dal basale rispetto al placebo da 1,3 a 2,4 mmol/l. La maggior parte di tale riduzione è stata osservata entro le prime due settimane di trattamento.

Valutazione Cardiovascolare: E' stato condotta un meta-analisi di 9 studi clinici (8 principali studi di efficacia e 1 studio di fase II dose finding) fino a 3 anni di durata, per valutare la sicurezza cardiovascolare di Eperzan (n = 2524) rispetto a tutti i comparatori (N = 2583) all'interno di questi studi. L'obiettivo MACE + (eventi avversi cardiaci maggiori) incluso ospedalizzazione per angina instabile, in aggiunta agli obiettivi MACE (infarto miocardico acuto, ictus, e morte cardiovascolare). L'hazard ratio per Eperzan contro comparatori di MACE + era 1,0 (95% IC 0,68, 1,49). I tassi di incidenza osservati per il primo MACE + erano 1,2 e 1,1 eventi per 100 persone/anno per Eperzan verso tutti i comparatori rispettivamente.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha richiesto l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eperzan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di 30 mg a soggetti con diabete di tipo 2, le concentrazioni massime sono state raggiunte da 3 a 5 giorni dopo la somministrazione con un picco medio di albiglutide (Cmax) di 1,74 microgrammi / ml e l'area media sotto la curva (AUC) di 465 microgrammi.h / ml. Le concentrazioni medie settimanali stimate allo steady-state dopo somministrazione sottocutanea di 30 mg o 50 mg di albiglutide nell'analisi PK nella popolazione di pazienti degli studi di fase III erano circa 2,6 microgrammi / ml e 4,4 microgrammi / ml, rispettivamente. Esposizioni di steady-state vengono raggiunte dopo 3-5 settimane di somministrazione una volta alla settimana. Le esposizioni a 30 mg e 50 mg di dose erano coerenti con un aumento dose-dipendente. Tuttavia, in volontari sani dopo 50 mg la concentrazione allo steady-state era 7,39 microgrammi / ml al giorno 36, quindi superiore a quella prevista nell'analisi PK nella popolazione di pazienti degli studi di fase III. Livelli simili sono stati raggiunti con la somministrazione SC di albiglutide in addome, coscia o parte superiore del braccio.

Distribuzione
La media stimata del volume di distribuzione apparente dopo somministrazione sottocute di albiglutide è di 11 litri. Essendo albiglutide una molecola legata all'albumina, il legame alle proteine del plasma non è stato valutato.

Biotrasformazione
Albiglutide è una proteina per la quale la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi da enzimi proteolitici ubiquitari.

Eliminazione
La clearance apparente media di albiglutide è di 67 ml / h con un'emivita di eliminazione di circa 5 giorni in base ai valori misurati dall'analisi PK della popolazione di pazienti di studi di fase III.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale
In un'analisi farmacocinetica della popolazione dello studio di fase III in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, i livelli sono aumentate di circa il 30 - 40% in caso di insufficienza renale grave rispetto a quelli osservati in pazienti diabetici di tipo 2 con funzione renale normale. Inoltre, uno studio di farmacologia clinica ha mostrato un livello incrementale simile nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o in emodialisi rispetto ai pazienti senza insufficienza renale. Queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Non sono stati condotti studi clinici per esaminare l'effetto dei disordini epatici sulla farmacocinetica di Eperzan. Le proteine terapeutiche come albiglutide sono catabolizzate da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, che non si limitano al tessuto epatico, pertanto, i cambiamenti nella funzione epatica non avranno alcun effetto sulla eliminazione di Eperzan (vedere paragrafo 4.2).

Genere
Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è effetto clinicamente rilevante del sesso sulla clearance.

Razza ed etnia
Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche della popolazione che includeva pazienti Caucasici, Afro Americani / Africani, Asiatici ed Ispanici/ Non-ispanici , razza ed etnia hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della clearance di Eperzan.
I pazienti giapponesi hanno mostrato livelli superiori di circa il 30-40% rispetto ai caucasici, probabilmente attribuibili al peso corporeo inferiore. Questo effetto non è stato considerato clinicamente rilevante.

Pazienti anziani (≥65 anni)
Sulla base di un'analisi della popolazione di soggetti dai 24 agli 83 anni è stato rilevato che l'età non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di albiglutide (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo
Il peso corporeo non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'AUC di albiglutide sopra il range 44-158 kg. Un aumento del 20% del peso corporeo ha portato ad un aumento di circa il 18,5% della clearance.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati farmacocinetici sui pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute. Essendo albiglutide una proteina ricombinante, non sono stati condotti studi di genotossicità.

In uno studio sulle scimmie di 52 settimane, si è osservato un piccolo aumento nel peso del tessuto pancreatico a 50 mg / kg / settimana (75 volte l'esposizione clinica basata sulla AUC) associato ad ipertrofia delle cellule acinose. È stato inoltre osservato un piccolo aumento del numero delle cellule insulari. I cambiamenti del pancreas non sono stati associati ad anomalie istomorfologiche o evidenza di un aumento della proliferazione.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con albiglutide a causa dell'immunogenicità nei roditori. I tumori della tiroide a cellule C sono stati osservati in studi di carcinogenicità su roditori con altri agonisti del recettore GLP-1. L'aumento dei livelli di calcitonina nel siero sono stati associati con l' iperplasia tiroidea delle cellule C e i tumori osservati in studi su roditori con questi agenti. L'Albiglutide ha anche prodotto un aumento dei livelli di calcitonina nel siero dose-dipendente in uno studio di 21 giorni nel topo, suggerendo teoricamente la possibilità dei tumori della tiroide nei roditori. Non ci sono stati risultati albiglutide correlati in tiroidi di scimmie fino a 50 mg / kg / settimana fino a 52 settimane (75 volte l'esposizione clinica basata su AUC). La rilevanza clinica dei tumori tiroidei a cellule C osservati nei roditori è sconosciuto.

In studi di tossicologia riproduttiva con albiglutide nei topi, non ci sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità a dosi fino a 50 mg / kg / die (a bassi multipli di esposizione clinica). Sono state osservate riduzioni di cicli estrali a 50 mg / kg / die, una dose associata a tossicità materna (perdita di peso corporeo e ridotto consumo di cibo) (a bassi multipli di esposizione clinica). Effetti sullo sviluppo embrio-fetale (mortalità embrio-fetale e variazioni scheletriche) sono stati osservati a 50 mg / kg / die. Prole di topi dosati con 50 mg / kg / die durante l'organogenesi aveva ridotto il peso durante il periodo pre-svezzamento (che ha

recuperato dopo lo svezzamento), disidratazione e freddezza, e un ritardo nella separazione balano-prepuziale. Non sono stati osservati effetti a 5 mg / kg / die (ad esposizioni simili all'esposizione clinica).

Negli studi di sviluppo pre-e post-natale in topi a cui è stata somministrata albiglutide durante la gravidanza o durante l'allattamento, è stata osservato un ridotto peso corporeo pre-svezzamento della prole F1 ≥ 1 mg / kg / die (ad esposizioni inferiori all'esposizione clinica). Una riduzione del peso corporeo F1 si inverte post-svezzamento, con l'eccezione delle femmine F1 da madri trattate perinatale (fine della gestazione a 10 giorni dopo il parto) a ≥ 5 mg / kg / die senza altri effetti sullo sviluppo. Tracce di albiglutide sono stati rilevati nel plasma della prole. Non è noto se la riduzione del peso corporeo nella prole sia stato causato da un effetto albiglutide diretto sulla prole o secondario per gli effetti sulla madre.

E' stato osservato un aumento della mortalità e morbilità a tutti i dosaggi (≥ 1 mg / kg / giorno) in femmine di topo allattante in sviluppo pre e postnatale. La mortalità non era stata osservata in studi di tossicologia precedenti in topi non allattanti e non gravidi, né nei topi in gravidanza. Questi risultati sono coerenti con la sindrome da ostruzione intestinale nel lattante che è stato precedentemente riportato nei topi. Dal momento che la richiesta di energia e il relativo stress nell' allattamento è molto più basso negli esseri umani rispetto ai topi e gli esseri umani hanno grandi riserve energetiche, la mortalità osservata nei topi in allattamento sono considerati non rilevanti per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile:

Sodio fosfato monobasico

Sodio fosfato bibasico, anidro

Trealosio diidrato

Mannitolo (E421)

Polisorbato 80

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato ad altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo ricostituzione, la penna deve essere usata entro 8 ore. Usare la penna immediatamente dopo l'inserimento dell'ago, altrimenti la soluzione può seccarsi all'interno dell'ago e bloccarlo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero tra 2 e 8°C. Non congelare.

I pazienti possono conservare le penne a temperature ambiente, non superiori a 30°C, per non più di 4 settimane prima dell'uso. Al termine di questo periodo la penna deve essere usata o scartata.

Per il periodo di validità del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia a doppia camera - Dual Chamber Cartridge (DCC) composta di una canna di vetro di Tipo I sigillata con un tappo in gomma bromobutilica e una chiusura a disco di gomma bromobutilica chiusa con un cappuccio a pressione in polipropilene. Ogni cartuccia è assemblata in un iniettore in plastica monouso a penna, (penna).

Ogni penna rilascia una dose singola di 50 mg di Eperzan in un volume di 0,5 ml.

Confezione:
Astuccio contenente 4 penne monouso e 4 aghi da penna.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso
Eperzan se è stato congelato non deve essere usato.

Controllare la penna per assicurarsi che il numero "1" sia visibile nella finestra numerica. Se il numero "1" non è visibile la penna non deve essere usata.

Ricostituzione e somministrazione al paziente
Istruzioni complete per la ricostituzione e la somministrazione sono riportate nel Foglio Illustrativo alla sezione Istruzioni per l'uso.

Metodo alternativo di ricostituzione (informazioni destinate esclusivamente agli operatori sanitari)**:**
Le istruzioni per l'uso incluse nel Foglio Illustrativo forniscono l'informazione al paziente di attendere 15 minuti per la penna da 30 mg e 30 minuti per la penna da 50 mg dopo che la polvere liofilizzata e il diluente sono stati mescolati al fine di assicurare la ricostituzione. Gli operatori sanitari possono utilizzare il seguente metodo alternativo di ricostituzione che permette una dissoluzione più rapida. Poiché questo metodo si basa su un'appropriato mescolamento e sulla ispezione visiva della soluzione, è riservato solo agli operatori sanitari.

Seguire le istruzioni per posizionare la cartuccia fino a quando appare "2" nella finestra dei numeri e si sente un "click". Questa operazione mescola il diluente posizionato nella camera posteriore della cartuccia con la polvere liofilizzata posizionata nella camera anteriore. Con la cartuccia trasparente rivolta verso l'alto, agitare delicatamente la penna per un minuto. Evitare di agitare perché ciò potrebbe provocare la formazione di schiuma. Ispezionare e continuare ad agitare la penna fino a quando la polvere è disciolta. La completa dissoluzione per la penna da 30 mg si ottiene di solito in 2 minuti ma può durare fino a 5 minuti, come confermato da un'ispezione visiva, per una soluzione trasparente, priva di particelle. La dissoluzione completa per la penna da 50 mg si ottiene di solito in 7 minuti ma può durare fino a 10 minuti. Dopo ricostituzione, continuare a seguire i passaggi delle istruzioni per l'uso per collegare l'ago, la penna iniettore e somministrare l'iniezione.

Utilizzare Eperzan solo se la soluzione è di colore giallo limpido ed è priva di particelle.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
6900 Cork Airport Business Park,
Kinsale Road,
Cork,
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/908/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo bilogico

GlaxoSmithKline LLC
Building 40
893 River Road
Conshohocken, PA 19428
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO – confezione da 4 penne

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eperzan 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.
albiglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose contiene 30 mg per 0,5 ml dopo ricostituzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: Sodio fosfato monobasico, Sodio fosfato bibasico, anidro, trealosio diidrato, mannitolo (E421), polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

4 penne
4 aghi per penne

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo, una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso singolo.
Eliminare la penna dopo l'uso.
Leggere il foglio illustrativo
Dopo miscelazione, aspettare 15 minuti prima dell'iniezione

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero tra 2°C e 8°C.
Non congelare.

La penna può essere conservata a temperature ambiente, non superiore a 30°C, per non più di un totale di 4 settimane prima dell'uso.

Utilizzare entro 8 ore dalla ricostituzione.
Utilizzare immediatamente dopo che l'ago è stato inserito.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/908/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eperzan 30

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO – confezione da 4 penne

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eperzan 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.
albiglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose contiene 50 mg per 0,5 ml dopo ricostituzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: Sodio fosfato monobasico, Sodio fosfato bibasico, anidro, trealosio diidrato, mannitolo (E421), polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

4 penne
4 aghi per penne

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo, una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso singolo.
Eliminare la penna dopo l'uso.

Leggere il foglio illustrativo
Dopo miscelazione, aspettare 30 minuti prima dell'iniezione

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il frigorifero tra 2°C e 8°C.
Non congelare.

La penna può essere conservata a temperature ambiente, non superiore a 30°C, per non più di un totale di 4 settimane prima dell'uso.

Utilizzare entro 8 ore dalla ricostituzione.
Utilizzare immediatamente dopo che l'ago è stato inserito.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/908/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eperzan 50

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eperzan 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
albiglutide
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eperzan 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
albiglutide
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Eperzan 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Albiglutide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

Legga entrambi i lati di questo foglio

1. Che cosa è Eperzan e a che cosa serve

Eperzan contiene il principio attivo albiglutide che appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati agonisti dei recettori GLP-1 usati per abbassare i livelli di zucchero (glucosio) nel sangue in adulti con diabete di tipo 2.

Lei ha il diabete di Tipo 2 sia:
- perché il suo corpo non produce abbastanza insulina per controllare il livello di zucchero nel sangue
- o perché il suo corpo non è in grado di usare l'insulina in modo appropriato.

Eperzan aiuta il suo corpo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

Eperzan è usato per tenere sotto controllo la quantità di zucchero nel sangue o:

- da solo se il livello di zucchero nel suo corpo non è adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico da soli, e non è possibile assumere metformina (un altro farmaco antidiabetico)

o

- in associazione con altri farmaci per il diabete che vengono assunti per via orale (come metformina, o medicinali noti come sulfaniluree o tiazolidinedioni), o con l'insulina.

E' molto importante the lei continui a seguire la dieta e lo stile di vita consigliati dal medico durante l'uso di Eperzan.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Eperzan

Non usi Eperzan:

- se è **allergico** al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa che questo sia il suo caso, **non usi Eperzan** prima di aver verificato con il medico, infermiere o farmacista.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, infermiere o farmacista prima di utilizzare Eperzan:

- se lei ha il **diabete Tipo I** (insulino-dipendente) o **chetoacidosi** (una complicazione molto grave del diabete che insorge quando il corpo non è in grado di ridurre il glucosio perché l'insulina prodotta non è sufficiente), perché questo farmaco non è adatto a lei. Parli con il medico su come riconoscere i sintomi della chetoacidosi e su come **cercare un trattamento medico urgente** se i sintomi si verificano.

- Se lei ha avuto in passato una **pancreatite** (infiammazione del pancreas). Il medico deciderà se lei può usare Eperzan, e le spiegherà i sintomi della pancreatite (vedere paragrafo 4).

- Se lei sta trattando il diabete con una **sulfanilurea** o con l'**insulina**, perchè può andare incontro ad un abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali per ridurre questo rischio (vedere "Effetti indesiderati molto comuni" al paragrafo 4 per i segnali di abbassamento del livello di zucchero nel sangue).

- Se lei ha problemi gravi di svuotamento dello stomaco (gastroparesi) o se ha una **grave malattia intestinale**. In questi casi Eperzan non è raccomandato.

Se ritiene che una di queste condizioni si applichi a lei **verifichi con il medico, l'infermiere o il farmacista prima** di prendere Eperzan.

Bambini e adolescenti
Non è noto se Eperzan sia sicuro ed efficace nelle persone sotto 18 anni di età. Eperzan non è raccomandato nei bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Eperzan
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (vedere anche all'inizio del paragrafo 2 'Avvertenze e precauzioni').

Non deve prendere acarbosio se soffre di occlusione intestinale.
Parli con il medico se sta prendendo sia acarbosio che Eperzan.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Se c'è una possibilità che lei possa rimanere incinta, è necessario utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con questo farmaco.

<u>Gravidanza</u>
Informi immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista se lei rimane incinta durante il trattamento con Eperzan.

Non ci sono informazioni sulla sicurezza di Eperzan nelle donne in gravidanza. Eperzan non deve essere usato durante la gravidanza.

Se lei ha pianificato di avere un bambino, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Eperzan almeno un mese prima di provare a rimanere incinta. Questo perché è necessario del tempo per eliminare Eperzan dall'organismo.

Allattamento
Se lei sta allattando deve verificare con il medico la possibilità di usare Eperzan. Non è noto se Eperzan passi nel latte materno. Lei e il medico dovete decidere se usare Eperzan o allattare. Si consiglia di non fare entrambe le cose.

Fertilità
Non è noto, sia per gli uomini che per le donne, se Eperzan possa influire sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Eperzan non ha o ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare o usare macchinari. Comunque, se lei utilizza Eperzan con sulfanilurea o insulina, potrebbe avere un abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Ciò può causare difficoltà di concentrazione, causare capogiri o sonnolenza. Se questo accade non guidi o usi macchinari.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per 0,5 ml, quindi è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Eperzan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di 30 mg una volta la settimana, iniettata sottocute lo stesso giorno ogni settimana. Il medico può aumentare la dose a 50 mg una volta la settimana se il suo livello di zucchero nel sangue non viene controllato dalla dose di 30 mg. Se necessario lei può modificare il giorno dell'assunzione settimanale di Eperzan, lasciando trascorrere almeno 4 giorni dall'ultima dose.

È possibile utilizzare Eperzan in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Eperzan è inserito in un iniettore a penna in questo modo lo si può iniettare da soli. Il medico le mostrerà come fare l'autoiniezione prima di usarlo per la prima volta. Eperzan si inietta sotto la pelle sulla pancia, coscia o nella parte posteriore superiore del braccio. È possibile fare l'iniezione nella stessa zona del corpo ogni settimana, ma non iniettare esattamente nello stesso posto ogni volta.
Eperzan non deve essere iniettato in vena (via endovenosa) o nel muscolo (via intramuscolare).

La penna iniettore contiene polvere e acqua che devono essere mescolate prima. Dopo il paragrafo 6 di questo foglio illustrativo ci sono le **Istruzioni per l'uso** e forniscono fase per fase le indicazioni per miscelare il medicinale e fare l'autoiniezione. Per ogni domanda o chiarimento sulle Istriuzioni per l'uso, parli con il medico, l'infermiere o il farmacista.

Non mescolare mai insieme insulina ed Eperzan. Se lei deve prendere entrambe nello stesso momento, usi due iniezioni separate. Lei può iniettarsi entrambe le iniezioni nella stessa parte del corpo (per esempio, la zona della pancia), ma non troppo vicine.

Se prende più Eperzan di quanto deve
Se lei prende troppo Eperzan, contatti il medico o il farmacista per un consiglio. Se possibile mostri loro la confezione, o questo foglio. Si può sentire molto male (nausea grave), può provare malessere (vomito), o avere mal di testa.

Se dimentica di prendere Eperzan
Se dimentica una dose, si inietti la dose successiva appena possibile entro 3 giorni dalla dose dimenticata. Dopo questa iniezione, lei può tornare a somministrarsi l'iniezione nel giorno usuale. Se sono passati più di 3 giorni dalla dose dimenticata, aspetti fino al giorno programmato per la dose successiva. Non inietti una dose doppia per compensare la mancanza di una dose.

Se interrompe il trattamento con Eperzan
Usi Eperzan per il periodo consigliato dal medico. Se interrompe il trattamento con Eperzan, il suo livello di zucchero nel sangue può cambiare. Non interrompa il trattamento se non su consiglio del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Rischio di pancreatite (un'infiammazione del pancreas)
È stata riportata pancreatite come un effetto indesiderato non comune. Può interessare fino a 1 persona su 100.
La pancreatite può essere grave e pericolosa per la vita.

Se a lei viene:
- **Grave dolore allo stomaco (dolore addominale) che non va via**, questo può essere un sintomo di pancreatite. Il dolore può insorgere con o senza malessere (vomito). Lei può avvertire dolore dalla parte anteriore (addome) fino alla schiena.

  Smetta di prendere Eperzan e contatti il medico immediatamente

Altri effetti indesiderati riportati con Eperzan

Molto comune: può interessare **più di 1 persona su 10**:

- abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) quando si utilizza Eperzan in associazione con insulina o sulfanilurea. I segni premonitori dell'abbassamento dello zucchero nel sangue possono includere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, sensazione di confusione o irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato e sensazione di nervosismo. Il medico le dirà cosa fare se lei ha un abbassamento di zucchero nel sangue.
- diarrea
- sensazione di malessere (nausea)
- eruzione cutanea, arrossamento o prurito della pelle nel sito di iniezione di Eperzan

C**omune**: può interessare **fino a 1 persona su 10**

- infezione toracica (polmonite)
- abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) se si utilizza Eperzan da solo o in associazione con metformina o pioglitazone
- battito cardiaco irregolare
- sensazione di malessere (vomito)
- costipazione

- indigestione
- bruciore di stomaco (reflusso gastro-esofageo)

Non comune: può interessare **fino a 1 persona su 100**

- ostruzione intestinale

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

5. Come conservare Eperzan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla penna e sulla scatola dopo 'EXP'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare penna ed aghi nel contenitore originale fino al momento dell'uso.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per non più di un totale di 4 settimane prima dell'uso. Dopo questo tempo, le penne devono essere usate immediatamente o buttate via.

- Dopo avere miscelato polvere e liquido nella penna, la penna deve essere usata entro 8 ore.
- Usare la penna immediatamente dopo avere attaccato ed innescato l'ago altrimenti la soluzione può seccarsi all'interno dell'ago e bloccarlo.

Usare ogni penna una sola volta.

Dopo avere usato la penna, non rimuovere l'ago. Smaltire la penna come indicato dal medico, farmacista o infermiere.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eperzan

- Il principio attivo è albiglutide.
  Ogni penna da 30 mg rilascia 30 mg di albiglutide in un volume di 0,5 ml.
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Gli altri componenti sono: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, anidro (vedere paragrafo 2 alla voce "Contenuto di sodio"), trealosio diidrato, mannitolo, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Eperzan e contenuto della confezione

Eperzan è fornito con una penna da autoiniezione. Ogni penna contiene una polvere giallastra e un solvente incolore in due compartimenti separati. Con ogni penna viene fornito un ago.

Le penne sono fornite in confezioni da 4 penne e 4 aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti:

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OU
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel:++385 1 6051 999

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01
gskcyprus@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/YYYY}>

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu
----

ISTRUZIONI PER L'USO

Eperzan penna 30 mg una volta alla settimana

Leggere tutte le istruzioni e seguire i passaggi sotto riportati per mescolare il medicinale e preparare la penna per l'iniezione.

La mancata osservanza dei passaggi dalla Fase A alla Fase C può comportare danneggiamenti alla vostra penna.

Caratteristiche della penna

- La penna contiene della polvere in un compartimento e dell'acqua nell'altro. Lei deve miscelare i componenti ruotando la penna.

Finestra di visualizzazione

Numero 3: Le bolle d'aria vengono rimosse, il pulsante di iniezione fuoriesce e la penna è pronta per l'iniezione.

Numero 2: Il medicinale in polvere e l'acqua sono mescolati . Attendere 15 minuti, quindi attaccare l'ago.

Numero 1: La penna è pronta per iniziare. Il medicinale in polvere e l'acqua sono in compartimenti separati nella cartuccia.

Pulsante di iniezione *
**il pulsante di iniezione è all'interno della penna fino a quando la penna non è pronta all'iniezione .*

⚠ **ATTENZIONE:**

Non congelare la penna. Eliminarla se congelata.

Se conservata in frigorifero lasciare riposare 15 minuti a temperatura ambiente prima di iniziare la Fase A.

Non riutilizzare, richiudere o rimuovere gli aghi dalla penna. Smaltire la penna subito dopo l'iniezione.

Prima di iniziare: Lavare le mani, e quindi prendere e controllare i materiali

- Lavare le mani.
- Dalla scatola prendere una penna e un ago nuovi e controllare che l'etichetta della penna corrisponda a quella prescritta dal medico.
- Disporre di un **contenitore pulito vuoto** per tenere la penna mentre miscelate il medicinale e un **<u>contenitore</u>** per smaltire la penna (questi elementi non sono inclusi nel prodotto).

Ago

Cappuccio esterno dell'ago

Cappuccio interno dell'ago

Ago

Linguetta

Eperzan 30 mg Penna Monouso

Contenitore vuoto, pulito

FASE A: Controllare la penna e miscelare il medicinale

Controllare la penna

- Assicuratevi di avere tutto il necessario (penna, ago, contenitore, timer, sistema di eliminazione)
- Controllare la data di scadenza sulla penna. Non usare se scaduto.

CONTROLLARE LA DATA DI SCADENZA

- Controllare che la penna presenti il numero **[1]** nella finestra numerata.

NON USARE se non vedete **il numero [1]** nella finestra.

Ruotare la penna per miscelare il medicinale

- Tenere il corpo della penna con la cartuccia trasparente rivolta verso l’alto in modo che si possa vedere il numero **[1]** nella finestra.
- Con l’altra mano ruotare la cartuccia trasparente nella direzione delle frecce (in senso orario) fino a quando la penna fa “click” e nella finestra dei numeri viene **visualizzato il numero [2]**. Con questo passaggio la polvere si miscela all’acqua nella cartuccia trasparente.

➢ Lentamente e delicatamente fare oscillare la penna da un lato all'altro 5 volte per miscelare il farmaco (come un tergicristallo).

NON agitare energicamente la penna al fine di evitare la formazione di schiuma che può danneggiare la vostra dose di farmaco.

Aspettare che il farmaco si sciolga

➢ Mettere la penna in un contenitore pulito , vuoto per mantenere la cartuccia trasparente rivolta verso l'alto.

➢ Impostare l'orologio/timer sui 15 minuti.

Lei **deve** aspettare 15 minuti perché il farmaco si sciolga prima di passare alla Fase B.

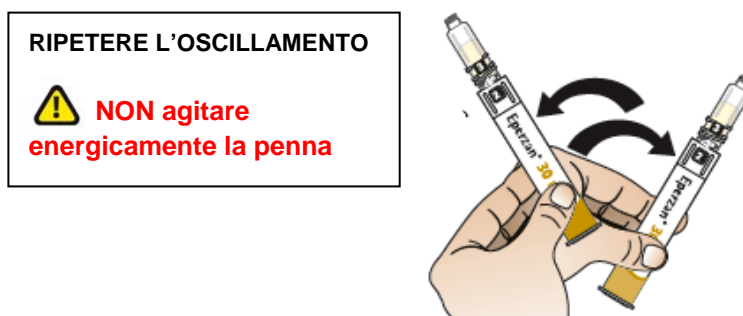
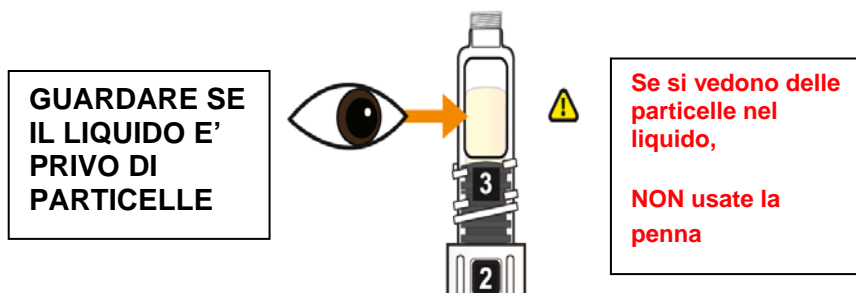
La penna ricostituita può essere conservata per non più di 8 ore prima di continuare con la Fase B

Una volta che l'ago è collegato la penna deve essere usata immediatamente.

FASE B: Collegare l'ago e preparare la penna per l'iniezione.

Terminata l'attesa dei 15 minuti, lavarsi le mani e terminare le fasi come descritto di seguito.

Controllare la dissoluzione del farmaco

➢ Ancora, lentamente e delicatamente fare oscillare la penna da un lato all'altro per 5 volte per rimescolare il farmaco (come un tergicristallo). NON agitare energicamente la penna al fine di evitare la formazione di schiuma che può danneggiare la vostra dose di farmaco.

➢ Guardare attraverso la finestra di visualizzazione per verificare che il liquido, nella cartuccia, sia trasparente e privo di particelle solide.

➢ Il liquido avrà un colore giallo e ci saranno **grosse** bolle d'aria sulla parte superiore del liquido.

Inserimento dell'ago

➢ Togliere la linguetta dal cappuccio esterno dell'ago.

➢ Tenere la penna con la cartuccia rivolta verso l'alto

➢ Inserire l'ago verso il basso sulla cartuccia trasparente fino a sentire un "click"– Questo significa che l'ago è collegato..

Picchiettare per le bolle d’aria

- Con la punta dell’ago rivolta verso l’alto, picchiettare delicatamente la cartuccia 2-3 volte per portare le bolle d’aria verso l’alto.

Piccole bolle possono rimanere senza necessità di farle risalire verso l’alto.

Ruotare la penna per innescare l’ago

- Ruotare lentamente la cartuccia alcune volte nella direzione delle frecce (in senso orario) fino a quando si sente un “click” e **nella finestra dei numeri si vede il numero [3]**. Questa operazione rimuove le grandi bolle d’aria dalla cartuccia. Il pulsante di iniezione uscirà dal fondo della penna.

FASE C: Togliere i cappucci dell’ago e iniettare il farmaco

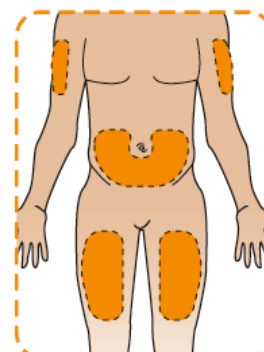
Togliere i cappucci dell’ago

➢ Delicatamente togliere il cappuccio esterno dell’ago, poi quello interno. *Alcune gocce di liquido potrebbero uscire dall’ago. Questo è normale.*

Fase 1: Togliere il cappuccio esterno dell’ago

Fase 2: Togliere il cappuccio interno dell’ago

Iniettare il farmaco

➢ Inserire l’ago nella pelle dell’addome, coscia , o parte superior del braccio e iniettare come vi è stato mostrato dall’operatore sanitario.

➢ Con il pollice premere il pulsante di iniezione lentamente e costantemente per iniettare il farmaco. **Più lentamente si inietta, più facile sarà l'iniezione.**

➢ Tenere premuto il pulsante di iniezione fino a quando si sente un "click". **Tenere premuto il pollice sul pulsante e contare lentamente fino a 5 per rilasciare l'intera dose del farmaco.**

➢ Dopo avere contato fino a 5, estrarre l'ago dalla pelle.

Smaltimento della penna

- ➢ Non richiudere l'ago o rimuovere l'ago dalla penna.
- ➢ Non getti la penna usata nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare il medicinale che non usa più.

EPERZAN penna 30 mg una volta alla settimana

Domande e risposte

Finestra numerata

I numeri 1, 2 e 3 mi indicano come selezionare la mia dose di farmaco?

➢ No, non si deve selezionare la dose. I numeri servono ad aiutarci a preparare e somministrare il farmaco.

Numero 1 – La penna è pronto per essere utilizzata. Il medicinale in polvere e l'acqua sono in due compartimenti separati della cartuccia trasparente.

Numero 2 – Il medicinale in polvere e l'acqua sono mescolati e poi delicatamente agitati. Attendere 15 minuti, poi attaccare l'ago.

Numero 3 – Le grandi bolle d'aria vengono rimosse, il pulsante di iniezione esce dal fondo della penna, e la penna è pronta per l'iniezione.

Cosa devo fare se non sento "CLICK" quando compaiono i numeri 2 e 3 nella Finestra dei Numeri

- Se non si sente "click" nella finestra dei numeri quando ci si sposta sul 2 e sul 3, i numeri non appaiono ben evidenti e centrati nella finestra. Ruotare leggermente la cartuccia nella direzione delle frecce per completare il "click" e il numero apparirà centralmente nella finestra.

Fase A – Controllare la penna e mescolare il farmaco

Cosa devo fare se non ho aspettato 15 minuti dopo avere ruotato la penna al Numero 2?

- Se lei non ha atteso 15 minuti completi potrebbe essere che la polvere del medicinale non si sia sciolta completamente con l'acqua. Questo può generare la formazione di schiuma nella cartuccia trasparente, rendere la dose inefficace e/o bloccare l'ago. Aspettare 15 minuti ci assicura dell'appropriato mescolamento della polvere con l'acqua, anche se all'apparenza il mescolamento ci può sembrare raggiunto in tempo minore.

Cosa succede se lascio la penna per più di 15 minuti dopo avere girato la penna al Numero 2 dello Fase A?

- Fino a che l'ago non è stato inserito la penna può essere usata entro 8 ore dal momento dell'avvio della fase A. Se sono passate più di 8 ore da quando il farmaco è stato mescolato nella Fase A, scartare la penna e usarne un' altra.

Fase B - Inserire l'ago e preparare la penna per l'iniezione

Cosa succede se si lascia la penna con l'ago inserito alla Fase B, e si procede più tardi per completare la Fase C?

- Questo potrebbe causare il blocco dell'ago, si deve continuare subito dalla Fase B alla Fase C.

Cosa succede se non attacco l'ago nella Fase B?

- Se l'ago viene inserito nella Fase A, parte del farmaco può venire perso nella fase di miscelazione. Scartare la penna e usarne un'altra.
- Se l'ago viene inserito nella Fase B, e passate alla fase C girando la penna dalla Posizione 2 alla 3, potreste danneggiare la penna.

Fase C - Rimuovere i cappucci dell'ago e iniettare il farmaco

Dopo avere girato la penna al Numero 3 (Fase C), rimangono delle piccolo bolle all'interno della penna. Si può usare la penna?

- Si, piccole bolle si possono vedere e vanno bene, la dose di farmaco che riceverete è corretta. Piccole bolle d'aria non sono pericolose.

Dopo avere somministrato il farmaco, c'è ancora del liquido visibile nella cartuccia trasparente.

- Questo è normale. Se il pulsante di iniezione ha fatto "click" ed avete lentamente contato fino a 5 prima di togliere l'ago dalla pelle, avete ricevuto la dose corretta di farmaco.

Verificare che state usando il corretto dosaggio di farmaco Le istruzioni sono per :

30 mg

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Eperzan 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Albiglutide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

Legga entrambi i lati di questo foglio

1. Che cosa è Eperzan e a che cosa serve

Eperzan contiene il principio attivo albiglutide che appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati agonisti dei recettori GLP-1 usati per abbassare i livelli di zucchero (glucosio) nel sangue in adulti con diabete di tipo 2.

Lei ha il diabete di Tipo 2 sia:
- perché il suo corpo non produce abbastanza insulina per controllare il livello di zucchero nel sangue
- o perché il suo corpo non è in grado di usare l'insulina in modo appropriato.

Eperzan aiuta il suo corpo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

Eperzan è usato per tenere sotto controllo la quantità di zucchero nel sangue:

- da solo se il livello di zucchero nel suo corpo non è adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico da soli, e non è possibile assumere metformina (un altro farmaco antidiabetico)

o

- in associazione con altri farmaci per il diabete che vengono assunti per via orale (come metformina, o medicinali noti come sulfaniluree o tiazolidinedioni), o con l'insulina.

E’ molto importante the lei continui a seguire la dieta e lo stile di vita consigliati dal medico durante l’uso di Eperzan.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Eperzan

Non usi Eperzan:

- se è **allergico** al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa che questo sia il suo caso, **non usi Eperzan** prima di aver verificato con il medico, infermiere o farmacista.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, infermiere o farmacista prima di utilizzare Eperzan:

- se lei ha il **diabete Tipo I** (insulino-dipendente) o **chetoacidosi** (una complicazione molto grave del diabete che insorge quando il corpo non è in grado di ridurre il glucosio perché l’insulina prodotta non è suffiiciente), perché questo farmaco non è adatto a lei. Parli con il medico su come riconoscere i sintomi della chetoacidosi e su come **cercare un trattamento medico urgente** se i sintomi si verificano.

- Se lei ha avuto in passato una **pancreatite** (infiammazione del pancreas). Il medico deciderà se lei può usare Eperzan, e le spiegherà i sintomi della pancreatite (vedere paragrafo 4).

- Se lei sta trattando il diabete con una **sulfanilurea** o con l’**insulina**, perchè può andare incontro ad un abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali per ridurre questo rischio. (vedere “Effetti indesiderati molto comuni” al paragrafo 4 per i segnali di abbassamento del livello di zucchero nel sangue).

- Se lei ha problemi gravi di svuotamento dello stomaco (gastroparesi) o se ha una **grave malattia intestinale**. In questi casi Eperzan non è raccomandato.

Se ritiene che una di queste condizioni si applichi a lei **verifichi con il medico, l’infermiere o il farmacista prima** di prendere Eperzan.

Bambini e adolescenti
Non è noto se Eperzan sia sicuro ed efficace nelle persone sotto i 18 anni di età. Eperzan non è raccomandato nei bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Eperzan
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. (vedere anche all’inizio del paragrafo 2 ‘Avvertenze e precauzioni’).

Non deve prendere acarbosio se soffre di occlusione intestinale.
Parli con il medico se sta prendendo sia acarbosio che Eperzan.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Se c'è una possibilità che lei possa rimanere incinta, è necessario utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con questo farmaco.

<u>Gravidanza</u>
Informi immediatamente il medico, l’infermiere o il farmacista se lei rimane incinta durante il trattamento con Eperzan.

Non ci sono informazioni sulla sicurezza di Eperzan nelle donne in gravidanza. Eperzan non deve essere usato durante la gravidanza.

Se lei ha pianificato di avere un bambino, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Eperzan almeno un mese prima di provare a rimanere incinta. Questo perché è necessario del tempo per eliminare Eperzan dall'organismo.

Allattamento
Se lei sta allattando deve verificare con il medico la possibilità di usare Eperzan. Non è noto se Eperzan passi nel latte materno. Lei e il medico dovete decidere se usare Eperzan o allattare. Si consiglia di non fare entrambe le cose.

Fertilità
Non è noto, sia per gli uomini che per le donne, se Eperzan possa influire sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Eperzan non ha o ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare o usare macchinari. Comunque, se lei utilizza Eperzan con sulfanilurea o insulina, potrebbe avere un abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Ciò può causare difficoltà di concentrazione, causare capogiri o sonnolenza. Se questo accade non guidi o usi macchinari.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per 0,5 ml, quindi è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Eperzan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di 30 mg una volta la settimana, iniettata sottocute lo stesso giorno ogni settimana. Il medico può aumentare la dose a 50 mg una volta la settimana se il suo livello di zucchero nel sangue non viene controllato dalla dose di 30 mg. Se necessario lei può modificare il giorno dell'assunzione settimanale di Eperzan, lasciando trascorrere almeno 4 giorni dall'ultima dose.

È possibile utilizzare Eperzan in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Eperzan è inserito in un iniettore a penna in questo modo lo si può iniettare da soli. Il medico le mostrerà come fare l'autoiniezione prima di usarlo per la prima volta. Eperzan si inietta sotto la pelle sulla pancia, coscia o nella parte posteriore superiore del braccio. È possibile fare l'iniezione nella stessa zona del corpo ogni settimana, ma non iniettare esattamente nello stesso posto ogni volta.
Eperzan non deve essere iniettato in vena (via endovenosa) o nel muscolo (via intramuscolare).

La penna iniettore contiene polvere e acqua che devono essere mescolate prima. Dopo il paragrafo 6 di questo foglio illustrativo ci sono le **Istruzioni per l'uso** che forniscono fase per fase le indicazioni per miscelare il medicinale e fare l'autoiniezione. Per ogni domanda o chiarimento sulle Istruzioni per l'uso, parli con il medico, l'infermiere o il farmacista.

Non mescolare mai insieme insulina ed Eperzan. Se lei deve prendere entrambe nello stesso momento, usi due iniezioni separate. Lei può iniettarsi entrambe le iniezioni nella stessa parte del corpo (per esempio, la zona della pancia), ma non troppo vicine.

Se prende più Eperzan di quanto deve
Se lei prende troppo Eperzan, contatti il medico o il farmacista per un consiglio. Se possibile mostri loro la confezione, o questo foglio. Si può sentire molto male (nausea grave), può provare malessere (vomito), o avere mal di testa.

Se dimentica di prendere Eperzan
Se dimentica una dose, si inietti la dose successiva appena possible entro 3 giorni dalla dose dimenticata. Dopo questa iniezione, lei può tornare a somministrarsi l'iniezione nel giorno usuale. Se sono passati più di 3 giorni dalla dose dimenticata, aspetti fino al giorno programmato per la dose successiva. Non inietti una dose doppia per compensare la mancanza di una dose.

Se interrompe il trattamento con Eperzan
Usi Eperzan per il periodo consigliato dal medico. Se interrompe il trattamento con Eperzan, il suo livello di zucchero nel sangue può cambiare. Non interrompa il trattamento se non su consiglio del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Rischio di pancreatite (un'infiammazione del pancreas)
È stata riportata pancreatite come un effetto indesiderato non comune. Può interessare fino a 1 persona su 100.
La pancreatite può essere grave e pericolosa per la vita.

Se a lei viene:
- **Grave dolore allo stomaco (dolore addominale) che non va via** , questo può essere un sintomo di pancreatite. Questo dolore può insorgere con o senza malessere (vomito). Lei può avvertire dolore dalla parte anteriore (addome) fino alla schiena.

  Smetta di prendere Eperzan e contatti il medico immediatamente

Altri effetti indesiderati riportati con Eperzan

Molto comune: può interessare **più di 1 persona su 10**:

- abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) quando si utilizza Eperzan in associazione con insulina o sulfanilurea. I segni premonitori dell'abbassamento dello zucchero nel sangue possono includere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, sensazione di confusione o irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato e sensazione di nervosismo. Il medico le dirà cosa fare se lei ha un abbassamento di zucchero nel sangue.
- diarrea
- sensazione di malessere (nausea)
- eruzione cutanea, arrossamento o prurito della pelle nel sito di iniezione di Eperzan

C**omune**: può interessare **fino a 1 persona su 10**

- infezione toracica (polmonite)
- abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) se si utilizza Eperzan da solo o in associazione con metformina o pioglitazone
- battito cardiaco irregolare
- sensazione di malessere (vomito)
- costipazione

- indigestione
- bruciore di stomaco (reflusso gastro-esofageo)

Non comune: può interessare **fino a 1 persona su 100**

- ostruzione intestinale

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

5. Come conservare Eperzan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla penna e sulla scatola dopo 'EXP'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare penna ed aghi nel contenitore originale fino al momento dell'uso.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per non più di un totale di 4 settimane prima dell'uso. Dopo questo tempo, le penne devono essere usate immediatamente o buttate via.

- Dopo avere miscelato polvere e liquido nella penna, la penna deve essere usata entro 8 ore.
- Usare la penna immediatamente dopo avere attaccato ed innescato l'ago altrimenti la soluzione può seccarsi all'interno dell'ago e bloccarlo.

Usare ogni penna una sola volta.

Dopo avere usato la penna, non rimuovere l'ago. Smaltire la penna come indicato dal medico, farmacista o infermiere.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eperzan

- Il principio attivo è albiglutide.
  Ogni penna da 50 mg rilascia 50 mg di albiglutide in un volume di 0,5 ml.
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Gli altri componenti sono: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, anidro (vedere paragrafo 2 alla voce "Contenuto di sodio"), trealosio diidrato, mannitolo, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Eperzan e contenuto della confezione

Eperzan è fornito con una penna da autoiniezione. Ogni penna contiene una polvere giallastra e un solvente incolore in due compartimenti separati. Con ogni penna viene fornito un ago.

Le penne sono fornite in confezioni da 4 penne e 4 aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti:

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OU
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel:++385 1 6051 999

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01
gskcyprus@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/YYYY}>

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

----

ISTRUZIONI PER L'USO

Eperzan penna 50 mg una volta alla settimana

Leggere tutte le istruzioni e seguire i passaggi sotto riportati per mescolare il medicinale e preparare la penna per l'iniezione.

La mancata osservanza dei passaggi da A a C può comportare danneggiamenti alla vostra penna.

Caratteristiche della penna

- ➢ La penna contiene della polvere in un compartimento e dell'acqua nell'altro. Lei deve miscelare i componenti ruotando la penna.

Finestra di visualizzazione

Numero 3: Le bolle d'aria vengono rimosse, il pulsante di iniezione fuoriesce e la penna è pronta per l'iniezione.

Numero 2: Il medicinale in polvere e l'acqua sono mescolati . Attendere 15 minuti, quindi attaccare l'ago.

Numero 1: La penna è pronta per iniziare. Il medicinale in polvere e l'acqua sono in compartimenti separati nella cartuccia.

Pulsante di iniezione *
**il pulsante di iniezione è all'interno della penna fino a quando la penna non è pronta all'iniezione .*

⚠ **ATTENZIONE:**

Non congelare la penna. Eliminarla se congelata.

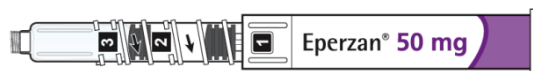
Se conservata in frigorifero lasciare riposare 15 minuti a temperatura ambiente prima di iniziare la fase A.

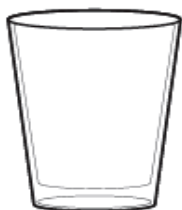
Non riutilizzare, richiudere o rimuovere gli aghi dalla penna. Smaltire la penna subito dopo l' ìniezione.

Prima di iniziare : Lavare le mani, e quindi prendere e controllare i materiali

- ➢ Lavare le mani.
- ➢ Dalla scatola prendere una penna e un ago nuovi e controllare che l'etichetta della penna corrisponda a quella prescritta dal medico.
- ➢ Disporre di un **contenitore pulito vuoto** per tenere la penna mentre miscelate il medicinale e un **<u>contenitore</u>** per smaltire la penna (questi elementi non sono inclusi nel prodotto).

Ago

Eperzan 50 mg Penna Monouso

EPERZAN 50 mg penna richiede <u>30 minuti</u> come tempo di miscelazione della polvere con l'acqua nella Fase A. Questo tempo è diverso per EPERZAN 30 mg penna che avete usato precedentemente

⚠ **NON inserire l'ago prima di quanto detto nelle istruzioni**

Contenitore vuoto, pulito **Orologio/Timer**

FASE A: Controllare la penna e miscelare il medicinale

Controllare la penna

- Assicuratevi di avere tutto il necessario (penna, ago, contenitore, timer, sistema di eliminazione)
- Controllare la data di scadenza sulla penna. Non usare se scaduto.

CONTROLLARE LA DATA DI SCADENZA

- Controllare che la penna presenti il nunero **[1]** nella finestra numerata.

<u>**NON USARE**</u> se non vedete il numero **[1]** nella finestra.

Ruotare la penna per miscelare il medicinale

- Tenere il corpo della penna con la cartuccia trasparente rivolta verso l'alto in modo che si possa vedere il numero **[1]** nella finestra.
- Con l'altra mano ruotare la cartuccia trasparente nella direzione delle frecce (in senso orario) fino a quando la penna fa "click" e nella finestra dei numeri viene **visualizzato il numero [2]**. Con questo passaggio la polvere si miscela all'acqua nella cartuccia trasparente.

- Lentamente e delicatamente fare oscillare la penna da un lato all'altro 5 volte per miscelare il farmaco (come un tergicristallo). NON agitare energicamente la penna al fine di evitare la formazione di schiuma che può danneggiare la vostra dose di farmaco.

Aspettare che il farmaco si disciolga

- Mettere la penna in un contenitore pulito, vuoto per mantenere la cartuccia trasparente rivolta verso l'alto.

- Impostare l'orologio/timer su 30 minuti.

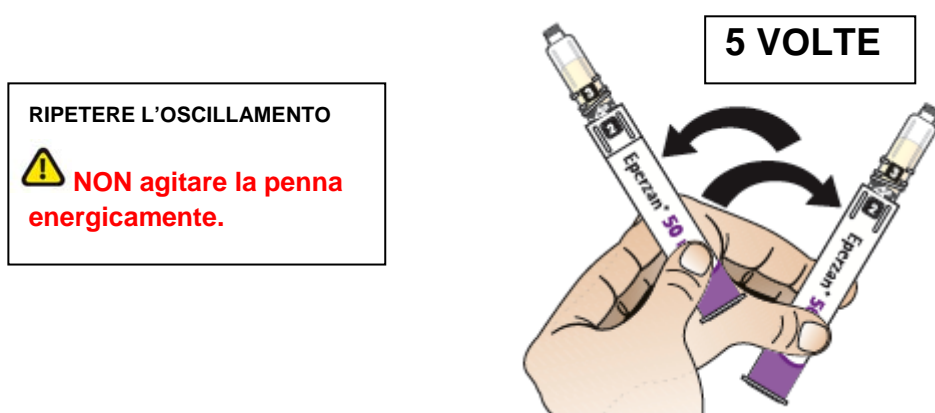
Lei **deve** aspettare 30 minuti perché il farmaco si sciolga prima di passare alla Fase B.

La penna ricostituita può essere conservata per non più di 8 ore prima di continuare con la Fase B. Una volta che l'ago è collegato la penna deve essere usata immediatamente.

FASE B: Collegare l'ago e preparare la penna per l'iniezione.

Terminata l'attesa dei 30 minuti, lavarsi le mani e terminare le fasi come descritto di seguito.

Controllare la dissoluzione del farmaco

- Ancora, lentamente e delicatamente fare oscillare la penna da un lato all'altro per 5 volte per rimescolare il farmaco (come un tergicristallo). NON agitare energicamente la penna al fine di evitare la formazione di schiuma che può danneggiare la vostra dose di farmaco.

- Guardare attraverso la finestra di visualizzazione per verificare che il liquido, nella cartuccia, sia trasparente e privo di particelle.

- Il liquido avrà un colore giallo e ci saranno **grosse** bolle d'aria sulla parte superiore del liquido.

Inserimento dell'ago

- Togliere la linguetta dal cappuccino esterno dell'ago.

- Tenere la penna con la cartuccia rivolta verso l'alto.

➢ Inserire l’ago verso il basso sulla cartuccia trasparente fino a sentire un “click” – Questo significa che l’ago è collegato.

Picchiettare per le bolle d’aria

➢ Con la punta dell’ago rivolta verso l’alto, picchiettare delicatamente la cartuccia 2-3 volte per portare le bolle d’aria verso l’alto.

Piccole bolle possono rimanere senza necessità di farle risalire verso l’alto.

Ruotare la penna per innescare l’ago

➢ Ruotare lentamente la cartuccia alcune volte nella direzione delle frecce (in senso orario) fino a quando si sente un “click” e **nella finestra dei numeri si vede il numero [3]**. Questa operazione rimuove le grandi bolle d’aria dalla cartuccia. Il pulsante di iniezione uscirà dal fondo della penna.

FASE C: Togliere i cappucci dell'ago per iniettare il farmaco

Togliere i cappucci dell'ago

- Delicatamente togliere il cappuccio esterno dell'ago, poi quello interno. *Alcune gocce di liquido potrebbero uscire dall'ago. Questo è normale.*

Iniettare il farmaco

- Inserire l'ago nella pelle dell'addome, coscia , o parte superiore del braccio e iniettare come vi è stato mostrato dall'operatore sanitario.

- Con il pollice premere il pulsante di iniezione lentamente e costantemente per iniettare il farmaco. **Più lentamente si inietta, più facile sarà l'iniezione.**

➢ Tenere premuto il pulsante di iniezione fino a quando si sente un “click”. **Tenere premuto il pollice sul pulsante e contare lentamente fino a 5 per rilasciare l’intera dose del farmaco.**

Iniettare lentamente e costantemente. Dopo avere sentito il "click", contare fino a 5 per rilasciare l’intera dose

➢ Dopo avere contato fino a 5, estrarre l’ago dalla pelle.

Smaltimento della penna

➢ Non richiudere l’ago o rimuovere l’ago dalla penna.

➢ Non gettare la penna usata nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare il medicinale che non usa più.

EPERZAN penna 0 mg una volta alla settimana

Domande e risposte

Finestra numerata

I numeri 1, 2 e 3 mi indicano come selezionare la mia dose di farmaco?

➢ No, non si deve selezionare la dose. I numeri servono ad aiutarci a preparare e somministrare il farmaco.

Numero 1 – La penna è pronto per essere utilizzata. Il medicinale in polvere e l’acqua sono in due compartimenti separati della cartuccia trasparente.

Numero 2 – Il medicinale in polvere e l’acqua sono mescolati e poi delicatamente agitati. Attendere 30 minuti, poi attaccare l’ago.

Numero 3 – Le grandi bolle d’aria vengono rimosse, il pulsante di iniezione esce dal fondo della penna, e la penna è pronta per l’iniezione.

Cosa devo fare se non sento "CLICK" quando compaiono i numeri 2 e 3 nella Finestra dei Numeri

- Se non si sente "click" nella finestra dei numeri quando ci si sposta sul 2 e sul 3, i numeri non appaiono ben evidenti e centrati nella finestra. Ruotare leggermente la cartuccia nella direzione delle frecce per completare il "click" e il numero apparirà centralmente nella finestra.

Fase A – Controllare la penna e mescolare il farmaco

Cosa devo fare se non ho aspettato 30 minuti dopo avere ruotato la penna al Numero 2?

- Se lei non ha atteso 30 minuti completi potrebbe essere che la polvere del medicinale non si sia sciolta completamente con l'acqua. Questo può generare la formazione di schiuma nella cartuccia trasparente, rendere la dose inefficace e/o bloccare l'ago. Aspettare 30 minuti ci assicura dell'appropriato mescolamento della polvere con l'acqua, anche se all'apparenza il mescolamento ci può sembrare raggiunto in tempo minore.

Cosa succede se lascio la penna per più di 30 minuti dopo avere girato la penna al Numero 2 dello Fase A?

- Fino a che l'ago non è stato inserito la penna può essere usata entro 8 ore dal momento dell'avvio della fase A. Se sono passate più di 8 ore da quando il farmaco è stato mescolato nella Fase A, scartare la penna e usarne un' altra.

Fase B - Inserire l'ago e preparare la penna per l'iniezione

Cosa succede se si lascia la penna con l'ago inserito alla Fase B, e si procede più tardi per completare la Fase C?

- Questo potrebbe causare il blocco dell'ago, si deve continuare subito dalla Fase B alla Fase C.

Cosa succede se non attacco l'ago nella Fase B?

- Se l'ago viene inserito nella Fase A, parte del farmaco può venire perso nella fase di miscelazione. Scartare la penna e usarne un'altra.
- Se l'ago viene inserito nella Fase B, e passate alla fase C girando la penna dalla Posizione 2 alla3, potreste danneggiare la penna.

Fase C - Rimuovere i cappucci dell'ago e iniettare il farmaco

Dopo avere girato la penna al Numero 3 (Fase C), rimangono delle piccolo bolle all'interno della penna. Si può usare la penna?

- Si, piccole bolle si possono vedere e vanno bene, la dose di farmaco che riceverete è corretta. Piccole bolle d'aria non sono pericolose.

Dopo avere somministrato il farmaco, c'è ancora del liquido visibile nella cartuccia trasparente.

- Questo è normale. Se il pulsante di iniezione ha fatto "click" ed avete lentamente contato fino a 5 prima di togliere l'ago dalla pelle, avete ricevuto la dose corretta di farmaco.

Verificare che state usando il corretto dosaggio di farmaco
Le istruzioni sono per : **50 mg**